Behandlungsergebnisse des Bronchialkarzinoms mit Adriamycin - Vincristin

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Gabriele Böhm
aus Bonn

Bonn 1980

Behandlungsergebnisse des Bronchialkarzinoms mit Adriamycin - Vincristin

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Gabriele Böhm
aus Bonn

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Schwabe
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. Magnussen

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. H.J. Dengler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

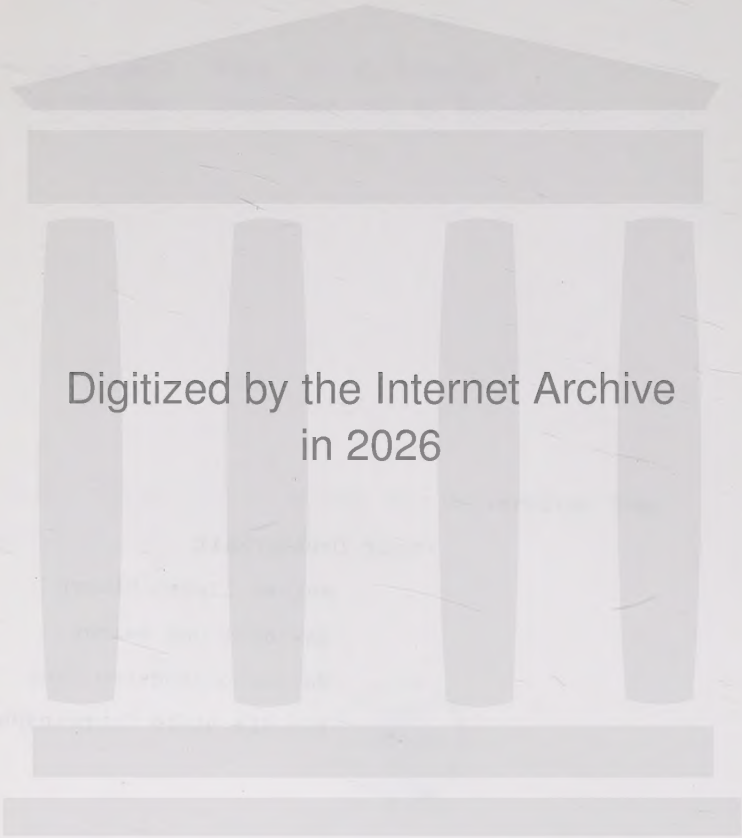
In Dankbarkeit

meinen lieben Eltern

gewidmet und meiner

Mutter besonderen Dank

für die viele Schreibarbeit


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0024

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Einleitung	:	7
Das Bronchialkarzinom	:	8
Bronchialkarzinom und Chemotherapie	:	10
Adriamycin	:	12
Einleitung	:	12
chemische Einzelheiten	:	12
Pharmakokinetik	:	13
Wirkungsmechanismus	:	14
Tumortherapie	:	15
Applikationsweise	:	15
Dosierung	:	16
Bronchialkarzinom	:	19
Remissionsdauer	:	22
Nebenwirkungen	:	23
Myelosuppression	:	25
Stomatitis	:	27
Nausea	:	28
Alopezie	:	29
Kardiotoxizität	:	30
Vinca-Alkaloide	:	34
Einleitung	:	34
Wirkungsmechanismus	:	35
Vincristin	:	36
Einleitung	:	36
chemische Einzelheiten	:	37

		Seite
Wirkungsmechanismus	:	37
Dosierung	:	40
Wirkungsdauer	:	41
Tumortherapie	:	42
Bronchialkarzinom	:	45
Nebenwirkungen	:	46
Alopezie	:	47
gastroint. Beschwerden	:	47
Knochenmarksschäden	:	48
Neurotoxizität	:	49
Adriamycin-Vincristin		
Einleitung	:	55
Nebenwirkungen	:	56
Kreuzresistenz	:	57
Bronchialkarzinom	:	58
Kasuistik	:	59
Diskussion	:	73
Literaturverzeichnis	:	75
Lebenslauf		

EINLEITUNG:

Der Lungenkrebs ist in den letzten Jahrzehnten zunehmend häufiger geworden und steht mit einem Anteil von etwa 25% neben dem Magenkarzinom an der Spitze der menschlichen Krebsstatistik. Die ständige Häufigkeitszunahme geht aus zahlreichen großen Sammelstatistiken eindeutig hervor (1920: 5%, 1930: 12%, 1960: über 20%), betrifft allerdings nur die kleinzelligen und epidermoiden Karzinome, nicht die Adenokarzinome. Männer erkranken wesentlich häufiger als Frauen (Relation männlich:weiblich = 4:1; Bronchialkrebs bei Männern = 30% aller Karzinome), wobei jedoch bei Frauen in den letzten Jahren eine weitere Häufigkeitszunahme zu registrieren ist. Der Altersgipfel liegt bei 50 - 60 Lebensjahren (34). Die Prognose ist sehr schlecht: 80% der Patienten sterben im 1. Jahr. Der Prozentsatz der Patienten, die die ersten 5 Jahre überleben, schwankt zwischen 5 und 10% (47). ZEIDLER (74) erfaßte in seiner retrospektiven Studie die Behandlungsergebnisse von 2 200 Bronchialkarzinomen aus den Jahren 1943 bis 1968. Von den 2 200 Patienten lebten nach 5 Jahren noch 5,4%, nach 10 Jahren 3,45%. Bei 57,5% aller Patienten ergab sich primär eine Inoperabilität. ZEIDLER folgert aus seiner Studie, daß, obwohl im Laufe der Zeit von 1943 - 1968 die Diagnostik eindeutig verbessert werden konnte und die chirurgischen Eingriffe risikoärmer geworden sind, der wünschenswerte Anstieg der Heilungsziffer ausblieb. Das Hauptproblem bleibt die Früherkennung.

Da die Bronchialkarzinome im Mittel etwa eine doppelt so hohe DNS-Neusynthese und damit Wachstumsrate aufweisen wie die Magenkarzinome (und die der Magenschleimhaut), haben sie grundsätzlich über den Nukleinsäurestoffwechsel bessere Vorbedingungen für das Wirksamwerden zytostatischer Effekte (45).

DAS BRONCHIALKARZINOM

EINTEILUNG:

Die histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms erschien lange Zeit aussichtslos.
KARRER und WURMIG fanden in 45 Bronchialkarzinomarbeiten 51 verschiedene Ausdrücke (32). Seit 1958 existiert eine Einteilung der WHO, die allerdings nach HACKL keine Besserung brachte.

Dazu eine Studie von SALZER:

ERGEBNISSE VON 10 THORAXCHIRURGISCHEN KLINIKEN
(in Prozenten)

	Plattenep. Ca	undiff. solid. Ca	kleinzell. Ca	Adeno-Ca
max. Werte	81	46	38,8	27,6
min. Werte	36,6	5	3,6	3,4

Da die Klassifikation nicht nur für den Verlauf der Krankheit, sondern auch für die Chemotherapie von eminenter Bedeutung ist, richte ich mich hier nach der Einteilung der WHO, die, wie auch die folgenden Tabellen, dem "Rückblick" des ADRIA LABORATORIES MEDICAL DEPARTMENT, als die aktuellste Einteilung schien und außerdem Vergleichsmöglichkeiten der bisherigen Behandlungsergebnisse bot.

PROZENTUALES AUFTRETEN VON LUNGENKREBS NACH ZELLTYP DIFFERENZIERT

Zelltyp	Auftreten %
Plattenepithel-Ca	42
kleinzell. Ca	18
Adeno-Ca	10
großzell. Ca	22
andere	8

Eine nach Geschlechtern aufgeschlüsselte histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms findet sich bei HARRIS (35), die ich jedoch nicht aufführe, da sie für

die Arbeit keine Relevanz hat.

ÜBERLEBENSZEIT:

Voransetzen möchte ich wiederum eine Tabelle aus dem "Rückblick" des ADRIA LABORATORIES MEDICAL DEPARTMENT.

5-JAHRESÜBERLEBENSZEIT VON OPERIERTEN LUNGENKREBSPATIENTEN

Zelltyp	5-Jahresüberlebenszeit %
Plattenepithel-Ca	28
Adenokarzinom	17
großzelliges Ca.	15
kleinzelliges Ca.	5

HIGGINS und BEEBE fanden bei Patienten mit Bronchialkarzinom und mediastinalen Lymphknotenmetastasen eine 5-Jahresüberlebensrate von 10%, bei Patienten ohne Metastasen eine Überlebensrate von 35% (40).
Ähnliche Ergebnisse erhielten BELCHER und ANDERSON:
16% 5-Jahresüberlebensrate wenn Lymphknotenbefall,
33% wenn kein Lymphknotenbefall und
SCHOEN und Mitarbeiter:
13,5% 5-Jahresüberlebenszeit wenn die Lymphknoten befallen waren,
23,8% bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen.
Andere Zahlen gab STOLOFF (66) in seiner Studie von 955 Fällen von primärem Lungenkarzinom an:

Zelltyp	5-Jahresüberlebenszeit %
Plattenepithel-Ca	12
undiff. Ca.	2,5
Adeno-Ca.	2
andere Typen	2,5

FESS (30) erwähnt in seiner Arbeit eine 1-Jahresüberlebenszeit von 34% für das inoperable Bronchial-Ca.

Die schlechteste Prognose hatte in allen Fällen das kleinzellige Bronchuskarzinom, das schnell disseminiert.

MAURER (48) gibt seine 5-Jahresüberlebenszeit mit weniger als 1% an. Zum gleichen Ergebnis kommen EAGAN und Mitarbeiter (28).

BRONCHIALKARZINOM UND CHEMOTHERAPIE

Diesem Thema widmete sich ALBERTO (2) in seiner Studie. Er versuchte herauszufinden, welche Faktoren für eine angemessene Chemotherapie maßgeblich sind. Sein Ergebnis bezieht sich auf 125 Fälle von Lungenkarzinom:

Wichtigster Faktor scheint der histologische Typ zu sein, denn das kleinzellige Karzinom spricht besser auf Chemotherapie an als das großzellige anaplastische Karzinom, das selbst besser reagiert als das Plattenepithelkarzinom.

Andere wichtige Faktoren:

Art der Dissemination, Alter des Patienten (letzteres betrifft besonders das kleinzellige und das Plattenepithelkarzinom). ALBERTO führte eine Chemotherapie mit Methotrexat, Endoxan, Natulan und Vincristin durch. Seine Antwortquoten (Remissionen und Wachstumsstillstand) sind:

kleinzelliges Ca	:	60%
anaplastisches, großzelliges Ca	:	50%
Plattenepithel-Ca	:	30%

Derselbe Autor erhielt in einer anderen Studie (1) noch bessere Ergebnisse. Wieder wandte er eine Polychemotherapie an, die auch Vincristin enthielt. Diesmal waren seine Ergebnisse:

durchschnittliche mittlere Antwortrate:		48%
kleinzelliges Ca	:	77%
Plattenepithel-Ca:		22 und 35%

Die Dauer der Remission betrug für das Plattenepithelkarzinom 12 Wochen, für das kleinzellige Karzinom 20 Wochen.

Aus der Vielzahl der Arbeiten zu diesem Thema möchte ich noch die Studien von SHIELDS und BRUNNER erwähnen, die beide zu keiner positiven Bewertung der Chemotherapie kommen:

SHIELDS operierte 2 718 Männer mit Bronchialkarzinom und behandelte einen Teil der Männer zusätzlich mit einer Polychemotherapie von Mechlormethamine und Cyclophosphamid alternierend mit Methotrexat. Er konnte keinerlei Unterschied zwischen beiden Gruppen finden (62).

BRUNNER behandelte einen Teil der 172 Patienten, die wegen Lungenkrebs operiert wurden, zusätzlich mit Chemotherapie (Cyclophosphamid). Die Krankheit trat in der mit Chemotherapie behandelten Gruppe 8 Monate eher wieder auf als in der Parallelgruppe. Beachtlich ist, daß in der mit Cyclophosphamid behandelten Gruppe 100% der Patienten mit kleinzelligem Karzinom oder anaplastischem Karzinom Rückfälle hatten, während in der Kontrollgruppe nur 60% Rückfälle hatten.

Ganz anders liegen die Ergebnisse bei PAVLOV et al. (54). Er geht davon aus, daß 60-70% aller Patienten innerhalb der ersten 2-3 Jahre nach der Radikaloperation Rückfälle und Metastasen zeigen. Er behandelte zusätzlich mit Cyclophosphamid-thio-TEPA und erhielt eine Überlebensquote von 56% gegenüber den 30% der Kontrollgruppe. Doch schreibt PAVLOV, daß seine Chemotherapie zwar die Überlebenszeit für Patienten mit Platten- oder undifferenziertem Karzinom verlängert, aber keine Wirkung auf das Adenokarzinom hat.

ADRIBLASTIN^{R} = ADRIAMYCIN = DOXORUBICIN-HCl = NSC-123,127

EINLEITUNG:

Adriamycin - so wird die Substanz im internationalen Schrifttum genannt - ist ein Antibiotikum, das 1967 vom Farmitalia-Forschungslaboratorium aus Streptomyces peucetius var. caesius isoliert wurde (70).

Die ersten klinischen Studien führten BONADONNA et al. am National Cancer Institute in Milan/Italy durch (67). Sie benutzten ein Krankengut von 155 Patienten (34 Kinder und 121 Erwachsene) und beobachteten signifikante Antworten bei der akuten und chronischen Leukämie, Lymphom, Hodgkin-Erkrankung, Neuroblastom und Ewing's Sarkom. TAN et al. erweiterten ihre Wirksamkeit auch auf solide Tumore.

Laboratoriumsstudien zeigten, daß Adriamycin einen höheren therapeutischen Index als Daunorubicin hat. Dies und die Annahme, daß Adriamycin weniger kardiotoxisch als Daunomycin ist, führten zu extensiven klinischen Versuchen, in denen Adriamycin zur Behandlung für eine Vielfalt von malignen Entartungen verwandt wurde (46).

CHEMISCHE EINZELHEITEN:

Adriamycin ist ein Glycosid-Antibiotikum der Gruppe der Anthracycline. Es ist eng mit Daunorubicin verwandt, von dem es sich nur durch eine Hydroxylgruppe unterscheidet, die an C14 substituiert ist (deshalb auch: 14-Hydroxydaunomycin). Seine empirische Formel ist: $C_{27}H_{29}O_{11}NHCl$ (52). Adriamycin besteht aus zwei Komponenten, einem roten, wasserunlöslichen, tetrazyclischen Aglycon -Adriamycinone- und einem wasserlöslichen, basischen, reduzierenden Aminozucker -Daunosamine- (49). Außerdem weist es eine relativ hohe Polarität und geringe Fettlöslichkeit auf, die es unwahrscheinlich machen, daß es die Blut-Hirnschranke überquert (7).

Das würde auch z.B. die 3 Todesfälle an Hirnmetastasen erklären, über die KENIS (42) berichtet, der 60 Patienten mit Lungenkrebs behandelte.

Adriamycin wird als Hydrochlorid in Form von orange-roten dünnen Nadeln gewonnen, die bei 204 Grad C schmelzen. Sie sind in Wasser, Methanol und wässrigem Alkohol löslich und unlöslich in Azeton, Benzin, Chloroform, Äthyläther und Petroleum. Die Farbe der wässrigen Lösungen variiert gemäß dem pH-Wert von gelb-orange in saurer zu violett-blau in alkalischer Lösung (25).

Adriamycin wird durch das zytoplasmatische Enzym Aldoketoreduktase zu Adriamycinol metabolisiert, welches ein aktiver Inhibitor der Kernsäuresynthese ist. - Die Halbwertszeit der Metabolite des Adriamycin wird mit 31,7 Stunden angegeben, wohingegen die des Adriamycin nur 16,7 Stunden beträgt (8).

PHARMAKOKINETIK

Die Abnahme des Plasmaspiegels von Adriamycin hat einen biphasischen Verlauf (7). Bei Patienten mit normaler Leberfunktion verläuft jede Phase wie eine Funktion 1. Ordnung. Die Halbwertszeit der anfänglichen schnellen Verteilungsphase beträgt 1,9 Stunden. Die Exkretionsphase hat eine mittlere Halbwertszeit von 26,7 Stunden. Bei Lebererkrankungen ist der Plasmaspiegel 4-5 mal so hoch wie normal (9). Die Kurven verlaufen nicht nach Funktionen 1. Ordnung.

Die Ausscheidung durch die Nieren ist minimal (7 u. 9), wodurch Adriamycin auch bei Niereninsuffizienz ohne Bedenken gegeben werden kann.

Adriamycin geht schnell vom Blut auf die Gewebe über, wo es beträchtliche Werte erreicht. Nach 10 Minuten werden in Leber, Niere, Milz, Darm, Lunge und Herz Konzentrationen gefunden, die 10-70 mal größer sind als die im Blut (3). HARRIS hebt den hohen Anstieg von Adriamycin im Lungengewebe besonders hervor.

Im Gehirn und im Tumor war der Pharmaspiegel ähnlich dem des Blutes.

Nach der 3. Stunde waren 15% der applizierten Dosis in der Galle. Die Menge im Urin war extrem gering (3). BENJAMIN (9) gibt sie mit 5,7% der zugeführten Dosis an, wobei er die Metabolite miteinbezieht.

WIRKUNGSMECHANISMUS

Nach WELLHÖNER (72) bindet sich Adriamycin an die DNA, wobei eine Intercalation zwischen zwei benachbarten Basenpaaren eintritt und ein hierdurch bedingtes Aufspulen der DNA-Helix.
Die Folgen sind: Hemmung der DNA-Polymerase und der DNA-abhängigen RNA-Polymerase.
Endeffekt: Hemmung der Replikation von DNA und der Transkription der RNA. Die Proteinsynthese ist nach MOMPARLER (50) nicht gehemmt, außer bei hohen Konzentrationen.

Außerdem verlängert Adriamycin die S- und G_2-Phase, wobei eine längere Behandlung mit einer geringeren Konzentration mehr zytotoxisch ist als eine alternierende Behandlung mit höherer Konzentration (38). Auch sind S-Phase-Zellen einer Adriamycinbehandlung gegenüber empfindlicher als G_2-Zellen. BENJAMIN schreibt (8), daß Adriamycin wahrscheinlich am aktivsten in der S-Phase ist, obwohl es während des ganzen Mitosezyclus wirksam ist. HITTLEMAN (38) erwähnt, daß Adriamycin auch den Chromosomenreparaturmechanismus hemmen könnte. Er erwähnt weiter, daß Adriamycin nicht direkt zu Chromosomenbrüchen führt, sie aber induziert.

ADRIAMYCIN IN DER TUMORTHERAPIE

O'BRYAN behandelte 1973 472 Patienten, die verschiedenartige Neoplasien aufwiesen, mit Adriamycin (53). Objektive Remissionen wurden bei 118 Patienten (=25%) beobachtet, wobei die besten Resultate bei Lymphomen (21/48), Sarkomen (21/64) und Brustkrebs (16/50) beobachtet wurden. WANG et al. (70) erhielten eine Antwortrate von 45% für solide Tumore und BONADONNA et al. (11) eine von 47% bei Kindern und Erwachsenen. DE LENA bezeichnet Adriamycin in seiner Studie aus dem Jahr 1975 als den effektivsten Einzelagitator bei der Behandlung von Brustkrebs (24). BENJAMIN behandelte 1974 82 Patienten mit Adriamycin und erhielt teilweise oder völlige Remission bei 10/25 Patienten mit Sarkom, 9/31 mit Karzinom, 15/26 mit hämatologischen Neoplasien. Eine noch differenziertere Aufstellung zeigt NAGEL in seiner Studie (51), die aber im wesentlichen nicht von den oben genannten Werten abweicht. Er erhält die besten Werte bei lymphatischen und myeloischen Leukämien, Morbus Hodgkin, Lymphoretikulumzellsarkom und Weichteilsarkom.

APPLIKATIONSWEISE

Bei Adriamycin entscheidet jedoch nicht nur die Dosis über den Behandlungserfolg, sondern auch die Applikationsart. Adriamycin verlängert die S- und G_2-Phase, und da S-Phase-Zellen sensitiver gegenüber Adriamycin sind als G_2-Phase-Zellen, wirkt eine längere Behandlung mit einer geringeren Dosis zytotoxischer als eine alternierende Behandlung mit höherer Konzentration (38). Zu diesem Ergebnis kommt auch NAGEL (51), der bei diesem intermittierenden Dosierungsschema weniger Stomatitis, Gastroenteritis und Knochenmarksschädigung beobachtet. Auch BONADONNA (11), der sich in einer Studie aus dem Jahr 1969 mit der Anwendung und den Nebenwirkungen von Adriamycin auseinandersetzt, vermutet, daß das intermittierende hohe Dosierungsschema weniger toxisch ist.

1972 führt KENIS eine größere Studie mit Hilfe dieses Schemas durch, wobei er überraschend wenig toxische Nebenwirkungen erhält. Von 50 Patienten zeigte keiner kardiale Nebenwirkungen. Die Knochmarksdepression war zwar häufig, aber fast immer reversibel. Stomatitis kam sehr selten vor. Auf die Ergebnisse der Studie, die vor allem das Lungenkarzinom betreffen, wird noch im folgenden eingegangen.

BENJAMIN (8) schreibt in seinem Artikel aus dem Jahre 1973, daß Adriamycin zwar am effektivsten in der S-Phase wirkt, im übrigen aber zyclusunabhängig ist. Er folgert, daß zyclusunabhängige Arzneimittel am besten als große intermittierende Dosen verabreicht werden, wogegen zyclusabhängige Arzneimittel besser als Infusionen gegeben werden, um sicher zu gehen, daß die Tumorzellen dem Arzneimittel während ihrer sensitiven Phase ausgesetzt sind.

DOSIERUNG

Eine knappe Zusammenstellung, die weitgehend den Werten entspricht, die ich auch bei anderen Autoren fand, gibt NAGEL (52):
Als initiale Richtdosen gibt man 0,6 mg/kg an 3 Tagen oder 0,8 mg/kg an 2 Tagen oder 40 mg/m^2 als Einzeldosis in der Kombinationstherapie, 75 mg/m^2 als Einzeldosis in der Monotherapie i.v. jeweils alle 2 - 3 Wochen bzw. nach Abklingen toxischer Nebenwirkungen. In der Klinik sind Einzeldosen um 100 mg/m^2 und mehr durchaus zu verantworten. Das Schema 0,4 - 0,8 mg/kg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen i.v. wird von vielen Autoren bevorzugt.

BENJAMIN appliziert 60 mg/m^2 Adriamycin i.v. täglich 3 Wochen lang und von seinen Patienten ergab sich bei 10/25 mit Sarkom und bei 9/31 mit Karzinom eine völlige oder teilweise Remission (7).

MIDDLEMAN et al. verabreichen 20 - 34 mg/m^2 an drei Tagen hintereinander. Ihr Applikationsschema wird als das am wenigsten toxische erwähnt, da es dem Knochenmark Zeit

gibt, sich zu erholen (49).

BONADONNA verwendete 25 mg/m^2 Adriamycin täglich 3 Tage lang. Mucositis trat bei Einfachdosentherapie seltener auf als bei der gleichen Dosis von 60 - 75 mg/m^2, die über 3 Tage gegeben wird, wie auch MIDDLEMAN berichtet. CIMA (16) dagegen behauptet, daß kein Unterschied bezüglich der Toxizität besteht, wenn Adriamycin an einem Tag, oder die gleiche Dosis an drei Tagen gegeben wird. Allerdings beruhen seine Ergebnisse auf der Untersuchung von nur 14 Patienten. TAN et al. (67) applizieren 0,5 - 1 mg/kg/Tag, bis eine Gesamtdosis von 2 - 3 mg/kg in 3 - 6 Tagen erreicht ist. Sie beobachteten, daß toxische Effekte seltener werden, wenn das Medikament an folgenden Tagen anstatt intermittierend gegeben wurde, was sich jedoch nicht direkt auf den obigen Streitfall bezieht.

MASSIMO et al., die über die Regression von soliden Tumoren bei 5 Kindern berichten, schreiben sogar, daß Adriamycin nicht für eine längere Therapie geeignet ist. BONNADONNA et al. schließen sich dem an, indem sie empfehlen, daß die Therapie nicht länger als 6 - 8 Wochen aufrechterhalten wird, da sonst die toxischen Nebenwirkungen mehr in den Vordergrund treten als die Tumorregression (49).

BENJAMIN stellt in seinem Aufsatz aus dem Jahr 1974 ganz knapp dar, daß die Applikation von 60 mg/m^2 alle 3 Wochen jedem anderen Anwendungsschema gleichkommt oder es übertrifft. Er gibt hierbei den Prozentsatz der Erkrankungen an Mucositis mit 9% an, während in früheren Studien bis zu 75% erkrankten (8).

Ähnliche Applikationsschemata fand ich auch bei:

BRAMBILLA et al.	1974	(12)
SELAWRY	1973	(60)
BONADONNA	1973	(10)
CORTES	1973	(18)

Ebenfalls sehr aufschlußreich ist die Untersuchung von O'BRYON et al. (52), die 472 Patienten mit Adriamycin behandelten. Ihre Gesamtremissionsquote betrug 25%. Sie verwendeten 4 Dosierungsschemata mit unterschiedlichen Remissionsquoten:

DOSIERUNG	ZAHL DER BEHANDELTEN PATIENTEN	REMISSIONS-QUOTE
75 mg/m^2/Tag als Initialdosis	156	29%
60 mg/m^2/Tag	178	20%
25 mg/m^2/Tag 3 mal	101	33%
20 mg/m^2/Tag 3 mal	37	11%

Ihr Ergebnis entspricht wiederum den bereits obenerwähnten Studien.

Ein ganz anderes Applikationsschema verwenden TAN et al. (67). Sie applizieren Erwachsenen Einzeldosen von 0,4 mg/kg bis eine Gesamtdosis von 2,5 mg/kg in 10 Tagen erreicht ist. Kindern geben sie 0,5 mg/kg täglich bis zu einer Gesamtdosis von 2 - 4 mg/kg. Ihre Tumorregressionsrate für solide Tumore beträgt 60%. Allerdings hatten sie auch die meisten Nebenwirkungen:

64 % der Kinder mit soliden Tumoren entwickelten Leukopenie und Thrombozytopenie,
87 % der Kinder bekamen Haarausfall,
71 % Mundläsionen und
25 % Änderungen im EKG, die allerdings zurückgingen, nachdem Adriamycin abgesetzt wurde.

ADRIAMYCIN - BRONCHIALKARZINOM

SELAWRY verwendet Adriamycin als Monochemotherapie bei Bronchialkarzinom und erhält eine Remissionsquote von 20% der Patienten. Er definiert hierbei Remission als Verminderung des Tumors um mindestens 25% (60). Die Applikation erfolgt in Dosen von 20 mg/m^2/Tag i.v. an 3 Tagen mit 3 Wochen Pause bis eine Gesamtdosis von 500 - 600 mg erreicht ist.

RIECHE bezeichnet Adriamycin in seiner Arbeit aus dem Jahr 1975 als eines der drei effektivsten Präparate für eine Monochemotherapie bei Bronchialkarzinom. Seine Remissionsquote betrug 22%. In der gleichen Studie erwähnt er auch Vincristin, das mit einer Remissionsquote von 5 - 10% weniger gut abschneidet (56).

In anderen Artikeln sind die Ergebnisse zum Teil recht unterschiedlich, zumeist infolge der geringen Patientenzahl. So berichten z.B. WANG et al. von therapeutischen Erfolgen mit Adriamycin bei 3 von 6 Patienten mit Bronchial-Ca (70), während BONADONNA nur bei 2 von 14 Patienten Teilerfolge hat (49) und in einer anderen Arbeit bei 4 Patienten keinerlei Erfolg nachweisen kann (11).

Mittelwerte der Remissionen von Bronchialkarzinom nach Adriamycinbehandlung gibt NAGEL (51), der verschiedene Statistiken verglich, in denen allerdings die Begriffe "komplette Remission" und "partielle Remission" oft unterschiedlich gebraucht werden.

Die Werte stellen somit eine Zusammenfassung der obenerwähnten Ergebnisse dar:

Für die komplette Remission fand NAGEL den Mittelwert 0 - 5%,
für die partielle Remission 15 - 50%.

ADRIAMYCIN - HISTOLOGISCHE TYPEN DES BRONCHIALKARZINOMS

RIECHE gibt in seiner Arbeit eine Tabelle an, in der die Remissionsquoten durch Monochemotherapie mit Adriamycin in Abhängigkeit von der Histologie des Bronchialkarzinoms dargestellt sind.

Die Prozentzahlen betragen für das kleinzellige Karzinom 29%,
für das Plattenepithelkarzinom 36%
und für das Adenokarzinom 23%
(57).

Leider verwenden die verschiedenen Autoren unterschiedliche histologische Einteilungen, so daß ein direkter Vergleich oft nicht möglich ist. BONADONNA erhält in seiner Untersuchung ebenfalls schlechtere Ergebnisse für das Adenokarzinom (Remissionsquote 2/6) während er für das Epidermoidkarzinom Remissionen bei 7 von 9 Patienten erhält (10).

SELAWRY behandelte 45 an Epidermoidkarzinom erkrankte Patienten mit Adriamycin und erreichte eine Erfolgsquote von 24%. Bei 17 an kleinzelligem Karzinom erkrankten Patienten lag die Quote bei 29% (60). Von 6 Patienten mit Adenokarzinom reagierte nur einer positiv, während von drei Patienten mit undifferenziertem großzelligem Karzinom zwei Remissionen aufwiesen.

BONADONNA et al. hatten 11 Patienten mit undifferenziertem großzelligem Karzinom, von denen 4 Heilungserfolge zeigten: ein Patient wurde vollständig geheilt,
einer zeigte Remissionen über 50% und bei
zwei Patienten lagen die Remissionen zwischen
25-50% (10).

Auch CORTES et al. (17) differenzieren die Behandlungserfolge nach Zelltypen und erhalten für das Adenokarzinom Remissionen bei 5 von 17 Patienten, für das kleinzellige Karzinom 3 Remissionen bei 6 Patienten, einen Heilerfolg bei 6 Patienten mit anaplastischem Karzinom und keinen Erfolg bei zwei Patienten mit Plattenepithelkarzinom.

Ähnlich liegen die Ergebnisse bei MATTERN (47), der bei 7 Patienten mit kleinzelligem Karzinom einen Patienten mit vollständiger Remission hat und zwei mit teilweiser Remission.
Von den 4 Patienten mit Plattenepithelkarzinom spricht keiner auf die Adriamycintherapie an.

O'BRYAN (52) erwähnt 8 Behandlungserfolge bei 56 Patienten mit Lungenkrebs (=14%): 3 von 18 bei Adenokarzinom,
2 von 18 bei Epidermoidkarzinom
und 3 von 8 bei kleinzelligem Karzinom.
Bessere Ergebnisse für das Epidermoidkarzinom erzielten KENIS et al. (42). Von 30 Patienten erreichten sie bei 11 eine teilweise Remission. Von 14 Patienten mit anaplastischem, kleinzelligem Karzinom konnten sie nur bei 3 Remissionen erzielen, während sie bei beiden Patienten mit anaplastischem großzelligem Karzinom Heilungserfolge hatten. Sie applizierten 75 mg/m^2 Adriamycin in einem Intervall von 3 Wochen.

Auch BENJAMIN et al. (7) erzielten bei 7 von 10 Patienten mit Lungenkrebs Behandlungserfolge, jedoch möchte ich ihre histologische Einteilung nicht erwähnen, da sie die Zellgruppen oft nur mit ein oder zwei Patienten repräsentieren.

Insgesamt schnitt das kleinzellige Karzinom am besten ab, gefolgt von dem Adenokarzinom und dem großzelligen Karzinom. Schlecht waren die Ergebnisse besonders für das Plattenepithelkarzinom.

ADRIAMYCIN - REMISSIONSDAUER

Die meisten Autoren begnügen sich damit, die Remissionsdauer als kurz zu bezeichnen (z.B. BONADONNA et al. (11) oder KENIS (42)).

NAGEL (51) spricht von wenigen Wochen bis Monaten, Langzeitremissionen über ein Jahr wurden allerdings bei Lymphomen, Sarkomen, Hodentumoren, Mammakarzinomen und Karzinomen des Nasopharynx beobachtet.

O'BRYAN (52) meint am Anfang seines Artikels sehr vorsichtig, daß Adriamycin eher gebraucht werden sollte, um eine Tumorregression zu induzieren, als sie aufrechtzuerhalten. Er belegt dies später mit Zahlen, indem er schreibt, daß die Länge der Remission zwischen 14 und 370 Tagen variiert. Der Mittelwert beträgt 112 Tage. Diese Werte korrespondieren gut mit der Dauer von 3 - 5 Monaten, die von BONADONNA angegaben wird und der Dauer von 14 - 45 Wochen, die MIDDLEMAN erwähnt. O'BRYAN schreibt allerdings demgegenüber, daß zwischen der Remissionsdauer der einzelnen Tumorarten kein wesentlicher Unterschied besteht.

Werte, die nur das Bronchialkarzinom betreffen, fand ich bei CORTES (17). Er überschreibt sie allerdings anders: "Dauer der Ansprechbarkeit auf Adriamycin".
Für das Adenokarzinom sind die Werte 7 - 12 Monate,
für das kleinzellige Karzinom 5 - 8 Monate.
Bei den höheren Werten benutzte CORTES jeweils ein Therapieschema von 35 mg/m^2 an drei Tagen, während er sonst 30 mg/m^2 an drei Tagen verwendete.
Die Intervalle betrugen 3 - 4 Wochen.

ADRIAMYCIN - NEBENWIRKUNGEN

Bei DUKES fand ich die sehr nüchterne Angabe, daß die toxischen Reaktionen von Adriamycin dosisabhängig, vorhersagbar und reversibel sind (26). Er beschreibt auch die wichtigsten toxischen Effekte:
Dosisbegrenzende Myelosuppression bei ca. 60 - 80% der Patienten,
Stomatitis bei ca. 80%
Übelkeit, Erbrechen oder beides bei ca. 20 - 55%
und Alopezie bei fast allen Patienten.
Diese knappe Darstellung entspricht den Werten, die ich auch bei den meisten anderen Autoren fand, die allerdings z.T. noch genannt werden.

CIMO (16), dessen Werte bis auf die gastrointestinalen Störungen (die er mit 71% angibt) etwas niedriger als die obengenannten Zahlen sind, interpretiert das Ergebnis dahingehend, daß zwischen der therapeutischen und der für das Knochenmark toxischen Dosis ein sehr kleiner Abstand ist.

Einen neuen Aspekt, den ich jedoch in keinem anderen Schriftstück erwähnt fand, bringen PRICE et al. (55). Sie behandelten Rattenembryozellen mit dem Karzinogen 3-Methylcholanthrene und gaben anschließend Adriamycin in nicht toxischen Dosen hinzu. Sie fanden hierbei, daß Adriamycin die Zellen nicht vor einer Entartung schützt und sogar selbst als transformierendes Agens wirkt. Dies zur Vollständigkeit. -

Den folgenden Ausführungen möchte ich eine Tabelle von NAGEL (51) voranstellen, der die Nebenwirkungen von Adriamycin in unterschiedlichen Veröffentlichungen verglich:

Nebenwirkungen von Adriamycin:

SYMPTOM		HÄUFIGKEIT IN %
Fieber		5
Stomatitis		20 - 80
Alopezie		50 - 100
Knochenmark	Panzytopenie	60 - 100
Darm	Gastroenteritis	20 - 40
	Anorexie	5 - 15
	Nausea	5 - 15
	Erbrechen	5 - 15
Herz	klinisch manifest	1 - 6
	EKG-Veränderungen	5 - 30
Labor	LDH-Anstieg	100
	CPK-Anstieg	20 - 60
	SGPT-Anstieg	20 - 40

ADRIAMYCIN - MYELOSUPRESSION

- durchschnittlich in 60 - 100 % der Fälle vorhanden -

CIMO (16) beschreibt bei 12 von 14 Patienten, die er mit Adriamycin behandelte, eine Myelosuppression.
9 Patienten entwickelten eine Leukopenie mit einer Leukozytenzahl unter 4500/mm^3 und
8 Patienten erlitten eine Thrombocytopenie mit einer Plättchenzahl von unter 150 000/mm^3.
Bei den meisten Patienten normalisierte sich die Zellenzahl 18 - 21 Tage nach Absetzen des Medikaments (s. auch TAN (67) und WANG (70)).
Bei keinem Patienten war die Knochenmarksdepression irreversibel, und kein Patient entwickelte eine schwere Infektion oder Blutung als Folge der Pancytopenie (16).
Die Zeit bis zum Tiefpunkt der Knochenmarksdepression betrug durchschnittlich 10 - 16 Tage.

Ähnliche Ergebnisse fand ich auch bei BENJAMIN (7), CORTES et al. (17) und KENIS et al. (42).

O'BRYAN schreibt in seiner Veröffentlichung, daß die Myelosuppression zwar dosisabhängig ist, daß Adriamycin aber nicht im Knochenmark kumuliert, im Gegensatz zum Herzen, wo die Nebenwirkungen von der kumulierten Dosis abhängig sind (52), s. auch KENIS (42).
O'BRYAN teilt die Knochenmarksdepressionen in fünf Schweregrade ein, die jeweils durch die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten bestimmt sind. Die Tabelle kann dort auch nachgelesen werden. Sie hat für das Folgende keine Relevanz (52).

Wichtig erschien mir die Aufstellung von NAGEL, der die Panzytopenie und die therapeutisch empfohlene Adriamycindosis in Beziehung setzt (51).

Bei Panzytopenien wird die therapeutisch empfohlene Adriamycin-Dosis folgendermaßen reduziert:

LEUKOZYTEN	THROMBOZYTEN	ADRIAMYCIN
über 5 000	über 150 000	100%
4 000 - 5 000	100 000 - 150 000	75%
3 000 - 4 000	50 000 - 100 000	50%
unter 3 000	unter 50 000	0%

Über die immunsuppressive Wirkung fand ich bei den genannten Autoren keine Hinweise. Lediglich SARTORELLI et al. (58) erwähnen sie, führen sie aber nicht weiter aus.

ADRIAMYCIN - STOMATITIS

CORTES (17) beschreibt bei 23 seiner 31 Patienten eine Stomatitis mit wunder Zunge und zumeist schweren Ulzerationen der Wangenschleimhaut und des Gaumens.
Charlotte TAN (67) beschreibt Mundschäden bei 71% ihrer 234 Patienten, die mit Adriamycin behandelt wurden. Sie bestanden aus Rötung und Ulzerationen der Mundschleimhaut, des Zahnfleisches und/oder sublingualer Bezirke. Frau TAN beobachtete, daß sich die Ulzerationen gewöhnlich zwischen dem 10. und dem 18. Tag nach Beginn der Behandlung entwickelten und 3 - 7 Tage anhielten.
BENJAMIN (7) dagegen berichtet, daß nur 9,4% seiner Patienten von einer milden Mukositis befallen wurden. Interessant ist, daß er als einziger der genannten Autoren Adriamycin einmal in drei Wochen gab, während die übrigen die Adriamycindosis jeweils über einige Tage verteilten.
Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch MIDDLEMAN (49), der die Abhängigkeit zwischen der Adriamycindosis und dem Prozentsatz der erkrankten Patienten darstellt:

DOSIS PRO DURCHGANG	1. DURCHGANG	2. - 5. DURCHGANG
60 - 75 mg/m^2	20% (3/15)	9,5% (4/42)
90 - 112 mg/m^2	52% (16/31)	88 % (35/40)

Abschließend kann man sagen, daß die Stomatitis durch das Einfachdosis-Schema sehr an Bedeutung verloren hat, da nicht nur der Prozentsatz der Erkrankten stark zurückgegangen ist, sondern auch der Verlauf der Erkrankung ein viel milderer wurde.

ADRIAMYCIN - NAUSEA

CORTES (17) gibt an, daß 24 seiner 31 Patienten unter Übelkeit mit und ohne Erbrechen litten. Die Übelkeit begann kurz oder 12 - 24 Stunden nachdem das Medikament gegeben worden war und wurde gewöhnlich mit Phenothiazinen gebessert.

MIDDLEMAN (49), der das gleiche Dosierungsschema wie CORTES anwandte (20 - 30 mg/m^2/Tag mal drei Tage -3 Wochen Intervall-) schreibt, daß alle seine Patienten unter Übelkeit und Erbrechen litten. Sowohl CORTES wie auch MIDDLEMAN schreiben allerdings nicht, wie lange sie die Therapie durchführten, so daß hier der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse liegen könnte.

BONADONNA (11) meint in einer älteren Arbeit aus dem Jahr 1969, daß Nausea, Erbrechen und intestinale Störungen zwar vorkämen, aber in seiner Studie keine Bedeutung hätten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Nausea bei der Adriamycintherapie zwar häufig ist, daß ihr aber keine besondere Bedeutung zugemessen wird.

ADRIAMYCIN - ALOPEZIE

Für die Alopezie fand ich ähnliche Ergebnisse wie für die Übelkeit. Sie ist ebenfalls sehr häufig, hat jedoch keine Bedeutung für eine erfolgreiche Adriamycintherapie.

CORTES (17) schreibt, daß alle seine 31 Patienten Haarausfall aufwiesen. Die meisten Autoren beschränken sich auf die Erwähnung des Kopfhaarverlustes, während CORTES auch den Verlust der Bart-, Achsel-, Augenbrauen-, Augenlid- sowie Stammbehaarung beschreibt. Der Haarausfall wurde gewöhnlich 2 - 3 Wochen nach dem Beginn der Therapie beobachtet. Das Haarwachstum begann wieder 2 - 3 Monate nach Abbruch der Therapie. Bleibende Alopezie wurde nicht beobachtet, und auch die Behaarung der übrigen Körperteile kehrte immer zurück.

Auch MIDDLEMAN (49) beschreibt eine Alopezie in 100% der Fälle, während Charlotte TAN (67) von nur 87% und KENIS (42) von 94% reden. Interessant ist, daß KENIS im Gegensatz zu den obengenannten Autoren Adriamycin in einer Dosis und nicht über 3 Tage verteilt gab, was wieder für die geringeren Nebenwirkungen der Einfachdosistherapie spricht.

ADRIAMYCIN - KARDIOTOXIZITÄT

Beginnen möchte ich mit einer Veröffentlichung von BACHUR (5), der die Kardiotoxizität unterteilt in

1. einen akuten, flüchtigen Typ mit annormalen EKG-Befunden und
2. einen von der kumulierten Dosis abhängigen Typ, der in Herzanfällen und schließlich Herzversagen enden kann.

(s. auch HITTLEMAN et al. (38) und LEFRAK et al. (46).) Dieser zweite Typ stellt das eigentliche Problem dar.

HASKELL (37) setzte verschiedene Gewebekulturen des Körpers unterschiedlichen Adriamycinkonzentrationen aus und fand, daß Herzzellen -im Gegensatz zu anderen Körperzellen- extrem sensibel reagierten.

CORTES beobachtete bei 7 seiner 27 Patienten (18) EKG-Änderungen verschiedener Art, die aber fast alle reversibel waren. Ähnliches berichtet Charlotte TAN (67). 25% ihrer Patienten zeigten Änderungen im EKG, die sich aber innerhalb von 1 - 2 Monaten nach Absetzen der Adriamycintherapie normalisierten.

Erstaunlich erschien mir allerdings die Erklärung von BONADONNA et al. (11) aus dem Jahre 1969. BONADONNA beobachtete EKG-Änderungen bei 9 seiner 33 Patienten. Er hält sie jedoch für sekundär nach chronischem Lungenversagen (resultierend aus Metastasen, Emphysem und Bronchopneumonie, Aszites und Anämie). Nur bei einem Patienten führte BONADONNA die EKG-Änderungen direkt auf das Adriamycin zurück, da sich bei diesem Patienten das EKG normalisierte, als das Medikament abgesetzt wurde.

Alle anderen Autoren berichten ebenfalls, daß bei ihnen nach Absetzen von Adriamycin die EKG-Abnormalitäten verschwinden.

DUKES (26) stellt in seiner Untersuchung fest, daß eine Kariomyopathie nicht eintritt, wenn die Gesamtdosis weniger als 500 mg/m^2 beträgt.

BLUM und CARTER (38) schlagen vor, daß die Gesamtdosis nicht größer als 550 mg/m^2 sein soll.

GOTTLIEB et al., die sich an dieses Schema hielten, berichten, daß weniger als 1% ihrer Patienten an Kardiomyopathie litten.

HITTLEMAN et al. (38) beschließen ihren Artikel mit der Feststellung, daß Herzversagen ab einer kumulierten Dosis von 720 mg/m^2 vorkommt, und daß 600 mg/m^2 ohne Schwierigkeiten toleriert werden.

Ergebnisse, die diesen Werten entsprechen, fand ich u.a. auch bei BENJAMIN et al. (7).

MIDDLEMAN (49) berichtet, daß 4 seiner 67 Patienten Anormalitäten im EKG zeigten, und 5 Patienten Herzanfälle hatten. Da in seiner Studie auch die anderen Nebenwirkungen in einem sehr hohen Prozentsatz vertreten waren, ist anzunehmen, daß er die Therapie zu lange durchführte und die empfohlene Grenzdosis überschritt.

NAGEL (51) schließt sich den Ergebnissen von HITTLEMAN et al. an. Er beobachtete kardiale Todesfälle bei 1,7% der Patienten. Allerdings handelte es sich hierbei nur um ältere Patienten. Bei jüngeren Patienten schien die Kardiotoxizität mehr von der Gesamtdosis (600 mg/m^2 obere Grenze) abzuhängen.

CORTES et al. (18) beschreiben sehr präzise die Art der EKG-Abnormalitäten und die sich z.T. daraus entwickelnden Herzanfälle bei Fortsetzen der Adriamycintherapie.

CREASEY (20), der 60 Patienten mit Adriamycin bis zu einer Gesamtdosis von 450 mg/m^2 behandelte, berichtet, daß er keinen Fall mit Herzanfällen hatte.

Interessant ist auch der Bericht von O'BRYAN (52), der, wie BACHUR, schreibt, daß die EKG-Abnormalitäten nicht von der Gesamtdosis abhängig waren (im Gegensatz zum Herzversagen). Er beschreibt zwei Patienten, bei denen Tod durch Herzversagen bei einer Gesamtdosis von 555 mg/m^2 und 825 mg/m^2 eintrat. Keiner von diesen beiden Patienten hatte zuvor EKG-Änderungen.

Am eindeutigsten tritt der Zusammenhang zwischen der kumulierten Dosis und Herzversagen in einer Tabelle von LEFRAK et al. (12) hervor:

KUMULIERTE ADRIAMYCINDOSES (mg/m^2)	ZAHL DER PATIENTEN	HERZVERSAGEN
weniger als 450	327	0
451 - 500	16	0
501 - 550	23	1
551 - 600	11	2
mehr als 601	22	8

Mit dieser Tabelle möchte ich diesen Abschnitt beenden.

Dargelegt wurde, daß EKG-Abnormalitäten bei Adriamycintherapie zwar häufig vorkommen, meistens aber reversibel sind, und daß Herzversagen bei vernünftiger Dosierung sehr selten ist (s. CREASEY und LEFRAK).

ADRIAMYCIN - STRAHLENTHERAPIE - KARDIOTOXIZITÄT

FARADOLF et al. (29) konnten an neuseeländischen weißen Kaninchen nachweisen, daß sowohl eine Bestrahlung als auch Adriamycin einen kardiotoxischen Effekt bewirken, die sich elektronenmikroskopisch voneinander unterscheiden lassen. FAJARADOLF vermutet auf Grund seiner Studien, daß sich die beiden Komponenten bezüglich ihrer Kardiotoxizität nicht nur addieren, sondern synergistisch wirken.
DURAND (27) experimentierte mit Zellverbänden eines chinesischen Hamsters (V 79-171 Zellen) und fand, daß bei geringen Adriamycindosen (0,005 ug/ml) kein synergistischer Effekt nachweisbar ist, wohl aber bei höheren Dosen (0,5 ug/ml) eine Strahlensensibilisierung der Zellen eintritt.
CASSADY et al. (14) weisen in ihrer Studie an vier Patienten nach, daß auch andere Strahlenreaktionen bei gleichzeitiger Adriamycingabe verstärkt auftreten, wie z.B. Hautreaktionen, Ösophagitis etc.

VINCA - ALKALOIDE

EINLEITUNG:

Zu Beginn möchte ich auf die Vinca-Alkaloide im allgemeinen eingehen, da sie von vielen Autoren gemeinsam behandelt werden.

Die Vinca-Alkaloide Vinblastin (Velbe) und Vincristin (Oncovin) wurden auf der Suche nach oral wirksamen blutzuckersenkenden Stoffen aus Vinca rosea Linn (einer Immergrünart) isoliert (31). Vinblastin wird bei M. Hodgkin und methotrexatresistentem Chorionkarzinom eingesetzt, besitzt darüber hinaus aber weitere Anwendungsbereiche. Trotz struktureller Ähnlichkeit unterscheiden sich die Wirkung von Vincristin und derjenigen von Vinblastin in vielen Punkten. So wirkt Vincristin besser bei lymphozytischem Lymphosarkom und akuter Leukämie bei Kindern. Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen den Vinca-Alkaloiden! Unter den Nebenwirkungen, die häufig eine Unterbrechung der Therapie erzwingen, sind beim Vinblastin neurotoxische, beim Vincristin neuromuskuläre Erscheinungen hervorzuheben.

VINCA-ALKALOIDE - WIRKUNGSMECHANISMUS

Da in dieser Hinsicht unterschiedliche Meinungen bestehen, sollen zumindest die wichtigsten hier aufgeführt werden:

FORTH (31) schreibt, daß der Wirkungsmechanismus ungeklärt ist. Da in der Gewebekultur -ähnlich wie bei Colchicin-Metaphase-Blockade zu beobachten ist, wird damit auch die biologische Wirkung in Zusammenhang gebracht. Der Spindelapparat wird nur bei niedriger Konzentration beeinträchtigt. Bei höherer Konzentration werden die Chromosomen direkt beeinflußt (s. auch WARNECKE).
Bei JUCKER fand ich, daß die Vinca-Alkaloide mit der RNA-Synthese interferieren und die Organisation und Polymerisation der Spindelmikrotubuliproteine verhindern.
WARNECKE et al. (71) meinen, daß außer dem von FORTH beschriebenen cytostatischem Effekt noch andere Angriffspunkte angenommen werden müssen: so wurde z.B. eine Abnahme der anaeroben Glykolyse in vivo und in vitro festgestellt (OBRECHT 1964), ebenso eine Entkopplung der oxidativen Phosphorilierung (HUNTER 1963). Die zwei Alkaloide greifen sicherlich in den Nukleinsäurestoffwechsel ein (s.o. JUCKER). WARNECKE schreibt weiter, daß in zellfreien Systemen von beiden Alkaloiden in gleichem Maße die DNS-abhängige RNS-Polymerase weit weniger beeinflußt wird. Auch wird der Eintritt der Nukleoside in die Zelle gehemmt!

Sehr aufschlußreich erschien mir auch der Artikel von ARMSTRONG (4). Er vergleicht die Ansichten mehrerer Autoren:

RICHARDS fand z.B. auf Grund seiner Experimente, daß nach der Behandlung einer Zellkultur mit den Vinca-Alkaloiden die RNS-Synthese zuerst vermindert war. Später folgte die Proteinsynthese und zum Schlußdie DNA-Synthese.

CREASEY gelang es auf Grund einer speziellen Technik darzustellen, daß die Vinca-Alkaloide einen Haupteffekt auf die Synthese der s-RNS haben und wahrscheinlich keinen

Effekt auf die Synthese anderer RNA-Fraktionen. Verminderte DNA-Synthese, die von vielen Autoren ebenfalls beschrieben wird, geschieht erst später und ist möglicherweise erst die Folge der Metaphasenblockade der Zelle, die hiernach die Fähigkeit für eine DNA-Synthese verliert.

GEORGE et al. vom St. Jude Children Research Hospital gelang es zu zeigen, daß die Zelloberfläche für die Vinca-Alkaloide nur während einer begrenzten Zeit permeabel ist, nämlich zwischen der Prophase und der Metaphase.

MARMONT aus Italien schloß aus seinen Beobachtungen, daß nur die proliferierenden Zellen in einer Gewebekultur - die sog. Wachstumsfraktur - das Ziel der Vinca-Alkaloide ist.

Im folgenden werde ich noch auf den Wirkungsmechanismus von Vincristin eingehen, so daß einiges doppelt erscheint. Leider ließ sich dies nicht vermeiden, da die genannten Autoren keinen Unterschied zwischen Vincristin und Vinblastin machten, ich aber andererseits nicht auf ihre Ergebnisse verzichten wollte.

VINCRISTIN - ONCOVIN^{R} - LEUCOCRISTIN SULFAT
NSC 67574

EINLEITUNG:

Vincristin wurde erstmals am 1. Jul 1961 bei einem Menschen angewandt.
An jenem Tag verabreichten DYKE, FONTS und ARMSTRONG eine relativ geringe Dosis - nur 0,01 mg/kg - einem Mann mit Lymphosarkom intravenös. Zu ihrer Überraschung antwortete der Tumor mit geringer Schrumpfung.

VINCRISTIN - CHEMISCHE EINZELHEITEN

Chemisch ist Vincristin (s. CAREY) ein dimerisches Indol-Indolin-Alkaloid, daß gemäß den Rattenexperimenten von CASTLE (15) nicht in größerem Maße metabolisiert wird, und zum größten Teil während der 1. Stunde mit der Galle ausgeschieden wird. Ein biphasischer Plasmaclearance wurde während dieser Experimente bei Ratten und Hunden gefunden. Die Halbwertzeit für die erste Phase betrug 15 Minuten, diejenige für die zweite Phase 75 Minuten. Sowohl bei Vincristin als auch bei Vinblastin zeigte sich, daß sie sich schnell an tubulinreiche Gewebe binden, sowie an Blutplättchen und Leukozyten. Diese Faktoren, wie die vorher erwähnte schnelle Ausschleusung durch die Galle, tragen zu einem schnellen Verschwinden aus der Blutbahn bei.

VINCRISTIN - WIRKUNGSMECHANISMUS

Bereits vor 1968 wurden Zellkulturen mit einem Vinca-Alkaloid behandelt (KUMMER) und man fand, daß sich die RNA-Synthese zuerst verminderte, später die Proteinsynthese und zum Schluß die DNA-Synthese. Darüber hinaus wurde beobachtet, daß die DNA-Sythese sich erst verminderte, nachdem einige der Zellen in der Metaphase stehen blieben. Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß die Hemmung der DNA-Synthese das Resultat der Metaphasenblockade ist.

KILLMANN (43) schreibt, daß Vincristin als Metaphasenblocker nicht während der G_1-, S- und G_2-Phase in den Zellzyclus einzugreifen scheint, was allerdings den Untersuchungen von POUILLART (54) widerspricht, der schreibt, daß Vincristin zusätzlich den Übergang von der G_1- in die S-Phase für Stunden lähmt. In AML Myeloblasten (akute myeloische Leukämie) beginnt die Blockade sofort, und

vincristin-blockierte Metaphasen können noch nach 24 Stunden beobachtet werden (sog. statmokinetischer Effekt).

Am knappsten fand ich den Wirkungsmechanismus erörtert bei WELLHÖNER (72):
Vincristin hemmt die RNA-Synthese durch Interferenz mit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase. Außerdem Hemmung der Mitose und der Metaphase durch Hemmung der Bildung von Mikrotubuli in der mitotischen Spindel.
Demgegenüber schreibt KUMMER (45), daß eine Kurzinkubation mit Vincristin keine Änderung der RNA-Syntheseaktivität herbeiführt. Er schreibt weiter, daß Vincristin deutliche Effekte auf die DNA-Synthese ausübt.

CREASEY (21) schreibt, daß Vincristin die Spindelstruktur direkt angreift und zu ihrer Zerstörung führt. Chromosomenschäden und -brüche sind ein sekundärer Effekt (SENTEIN 1964). Hohe Vincristin-Spiegel bewirken nach seiner Meinung eine direkte Hemmung der RNA-Nukleotidtransferase (CLINE 1968, CREASEY 1968) (182).

TORELLI schreibt, daß Vincristin zwar auch die Proteinsynthese hemmt, daß der Effekt auf die ribosomale m-RNA aber spezifischer ist (69).

Einen weiteren Aspekt liefert CREASEY (20), der beobachtete, daß Vincristin den Einbau von Uridin-^{3}H in die RNA verhindert. Doch spricht auch er von zwei getrennten Mechanismen, nämlich der Einbaustörung von ^{3}H und der verminderten Aufnahme von Uridin-^{3}H in die Zelle.

Obwohl es nicht einfach erscheint, in der Vielfalt der Ergebnisseeine Linie zu erkennen, scheint mir doch, daß zwei Hauptwirkungen von Vincristin immer wiederkommen:
1. Eingriff in die Transskription
2. Verminderte Aufnahme von Nukleotiden (Uridin) in die Zelle.

Die Zusammenfassung von WARNECKE und SEEBER (71) stellt dies am klarsten dar:
Vinblastin und Vincristin hemmen die DNA-, RNA- und besonders die Proteinsynthese in leukämischen Rinderlymphozyten und führen auch in zellfreien Systemen zu einer Hemmung der Proteinsynthese. Im Bereich des Nukleinsäurestoffwechsels inaktivieren sie vornehmlich die DNA-abhängige RNA-Polymerase, in Ganzzellen setzen sie den intrazellulären Nukleosidgehalt herab. Vinblastin, Vincristin und Colchicin, die in sehr kleinen Dosen die Mitose hemmen, zeigen in erheblich höheren Dosen zytostatische Effekte. Im Bereich des Nukleinsäurestoffwechsels konnten zwei Hauptangriffspunkte festgestellt werden:
Signifikante Herabsetzung der ^{14}C-Uridin-Einbaurate.
In zellfreien Systemen fand der Befund eine Erklärung in der starken Hemmung der DNS-abhängigen RNA-Polymerase durch Vinblastin und Vincristin.
Zum anderen wird der Eintritt von Nukleosiden in die Zelle durch beide Vinca-Alkaloide gehemmt.

VINCRISTIN - DOSIERUNG

HARTWICH (36) wählte bei seinen 27 Patienten Einzeldosen zwischen 0,01 und 0,08 mg/kg Körpergewicht und erreichte Gesamtdosen zwischen 0,04 und 0,38 mg/kg. Er berichtet, daß bei 16 Patienten neurotoxische Effekte auftraten, als eine Gesamtdosis von 0,05 - 0,06 mg/kg überschritten wurde (3,5 - 4,2 mg bei einem 70 kg schweren Menschen).

WHITELAW et al. (73) spritzten 3 mg (0,05 - 0,12 mg/kg) i.v. und wiederholten dies zuerst zweimal wöchentlich und später wöchentlich, so lange bis ein therapeutischer Effekt auftrat.

SLATER et al. (65) berichten über ähnliche Werte wie HARTWICH. Sie begannen die Vincristin-Therapie gewöhnlich mit 0,02 mg/kg bei Erwachsenen und mit 0,05 mg/kg bei Kindern, da diese eine erhöhte Toleranz haben. Die Dosis wurde langsam erhöht, bis zu 0,05 mg/kg bei Erwachsenen und 0,075 mg/kg (entspricht ca. 2 mg/m^2) oder mehr bei Kindern. Bei Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Extremitäten wird die Dosis reduziert.

CAREY (13) schreibt über zwei verschiedene Anwendungsschemata:
1. wöchentliche Gabe von Vincristin und
2. Applikation von Vincristin in einem bestimmten Turnus.

Bei letzterem Schema wurden Antwortraten bei 0,015, 0,03 und 0,06 mg/kg Körpergewicht beobachtet, wobei 0,015 mg/kg meist gut toleriert wurde. Bei der wöchentlichen Gabe von Vincristin wurden Antworten bei 0,025 und 0,075 mg/kg erzielt. Turnus-Schema:
An vier aufeinanderfolgenden Tagen wurden Anfangsdosen von 0,0075, 0,015, 0,03 und 0,06 mg/kg gegeben, dann folgten zwei Tage Pause.
An den nächsten vier Tagen wurden an jedem 2. Tag Dosen gegeben, die der Hälfte der Anfangsdosis entsprachen.

Die Patienten erhielten insgesamt 22 Durchgänge. Tumorantworten waren früher bei den "Turnus-Patienten", die Toxizität war in beiden Gruppen gleich.

VINCRISTIN - WIRKUNGSDAUER

HARTWICH (36) schreibt lediglich, daß Vincristin eine kurze Wirkungsdauer aufwies. Darüber hinaus beobachtete er, daß sich bei vielen Patienten nach anfänglichem Ansprechen auf die Behandlung rasch eine Resistenz entwickelte.

HAGGARD (33), die Kinder mit akuter Leukämie mit Vincristin behandelte, gibt konkrete Werte an:
Bei 11 Kindern mit vollständiger Remission dauerte diese im Mittel 55 Tage (31 - 147 Tage),
bei 13 Kindern mit teilweisen Remissionen hielten die Vincristin-Erfolge im Mittel 48 Tage (28 - 143 Tage) an.

CAREY (13) gibt die mittlere Remissionsdauer mit 43 Tagen an für Patienten, die nach seinem speziellen Applikationsschema behandelt wurden, und mit 52 Tagen für Patienten, die wöchentlich behandelt wurden.

COSTA berichtet über Patienten mit Lymphom, bei denen eine komplette und partielle Remissionsdauer bis zu 300 Tagen beobachtet wurde.

VINCRISTIN- TUMORTHERAPIE

SARTORELLI (58) schreibt in seinem Bericht, daß Vincristin besonders bei chronischer myeloischer Leukämie, Brustkrebs, Melanom und Neuroblastom indiziert ist.
Die Antwortquoten liegen z.B.
für das Adenokarzinom der Brust bei 21 % (47/226),
für das maligne Melanom bei 12 % (6/ 53),
für Zervix- und Uteruskrebs bei 29 % (10/ 34),
für das Adenokarzinom des Kolons bei 0 % (0/26),
für das Ovarialkarzinom bei 0 % (0/ 17) und
für das Bronchialkarzinom bei 9 % (4/ 43).

COSTA berichtet in einer frühen Studie aus dem Jahr 1962 (19), daß Remissionen mit Vincristin bei Zervixkarzinom, Testikularkarzinom, Choriokarzinom, anaplastischem Karzinom und Prostatakarzinom beobachtet wurden.

KORBITZ (44) behandelte 42 Patienten mit unterschiedlichen Karzinomen, Lymphomem und Sarkomen mit niedrigen Dosen von Vincristin. Die Dosen betrugen 0,0075 bis 0,05 mg/kg/Woche. Unter den Karzinomen befanden sich auch zwei Bronchialkarzinome. Keiner der Patienten zeigte eine positive Antwort auf die Vincristin-Therapie.

Über eine neue Therapieform mit Vincristin berichtet SIERING (63), der durch Teilsynchronisation der Tumorzellen bessere Ergebnisse zu erhalten versucht. Das Ziel ist, möglichst viele Zellen in dieselbe Mitosephase zu bringen, um sie dann mit chemotherapeutischen Substanzen anzugreifen. Notwendig ist die Kenntnis der Wirksamkeit der verschiedenen Zytostatika hinsichtlich der jeweiligen Zellphase. Voraussetzung für eine optimale Synchronisation sind zellkinetische Untersuchungen, die Tumorzellen z.B. mit autoradiographischen Methoden erfassen. Wenn eine metaphasenblockierende Substanz appliziert wird, so kommt es zu einer starken Anhäufung

von Mitosen in dieser Phase. Die Zellen treten danach relativ gleichmäßig erneut in den Generationszyklus ein. Die Möglichkeit ihrer Beeinflussung durch andere chemotherapeutisch wirksame Medikamente wird dadurch wesentlich größer.

Ausführliche Untersuchungen von KLEIN und Mitarbeiter haben dieser Art der Chemotherapie wesentliche Impulse gegeben. Ein Problem besteht jedoch darin, daß ein Teil der Zellen sich in der G_0-Phase befindet, und so chemotherapeutisch nicht erreichbar ist. Ziel der Synchronisation muß es daher sein, auch diese Zellen in den Generationszyklus einzuschleusen.

SIERING benutzte als Metaphasenblocker Vincristin, das er im Abstand von 24 Stunden zweimal intravenös in einer Dosierung von 0,02 - 0,04 mg/kg Körpergewicht gab. Als Zytostatikum benutzte er Cyclophosphamid. Das Ergebnis war äußerst unbefriedigend, eine Voll- bzw. Teilremission wurde in keinem Fall erreicht.

POUILLART (54) verwendete in einer früheren Studie das gleiche Schema. Er schrieb, daß Vincristin außer der metaphasenblockierenden Wirkung auch noch den Übergang von der G_1- in die S-Phase hemmt, so daß sich hier während mehrerer Stunden eine zweite Zellfraktion bildet, die synchronisiert in die S-Phase geht. Dies wäre ein zweiter Angriffspunkt für ein weiteres Zytostatikum.

POUILLART spritzte Vincristin i.v. in einer Dosis von 1 mg/m^2 am 1. und 2. Tag jedes Behandlungszyklus mit einem Intervall von 24 Stunden. Als Zytostatikum schlägt er ein S-Phase abhängiges Medikament wie Methotrexat und Cytosinarabinose oder ein zyklusabhängiges Medikament wie Adriamycin und Cyclophosphamid vor.

POUILLART benutzte in seiner Studie Adriamycin in einer Dosierung von 7 mg/m^2 am 3., 4., 5. und 6. Tag i.v..

Ergebnisse:
Von 18 an Leukämie erkrankten Patienten zeigten 8 eine Totalregression. Von 53 Patienten mit soliden Tumoren wiesen 12 eine vollständige Remission und 19 eine unvollständige Remission auf. Unter diesen Patienten befanden sich auch 4 mit Bronchialkarzinom, von denen zwei eine unkomplette Remission zeigten. Verglichen mit den anderen Tumoren schnitt das Bronchialkarzinom mit Abstand am schlechtesten ab. Außer den bemerkenswerten Erfolgen zeigt dieses Anwendungsschema eine geringe Toxizität.
POUILLART schreibt, daß die meisten Kranken ambulant behandelt werden konnten.

Obwohl dies dem folgenden bereits vorgegriffen war, wollte ich doch die Kombination Adriamycin-Vincristin im Zusammenhang mit dem speziellen Anwendungsschema hier schon bringen. Die Gegenüberstellung von Adriamycin-Vincristin erfolgt an anderer Stelle.

VINCRISTIN - BRONCHIALKARZINOM

RIECHE (57) behandelte an Bronchialkarzinom erkrankte Patienten mit unterschiedlichen Chemotherapeutika. Die besten Remissionsquoten erhielt er für

Cyclophosphamid (23 %),
Methotrexat (25 %) und
Adriamycin (22 %).

Die Remissionsquote von Vincristin gehörte mit 5 - 10 % zu den schlechtesten Ergebnissen der neuen Chemotherapeutika.

Etwas besser fiel das Ergebnis bei SARTORELLI (58) aus, der für das Bronchialkarzinom Remissionsquoten von 9 % (4/43) erhielt. Zum Vergleich die übrigen Werte:

Adenokarzinom des Kolons	: 0 % (0/ 26)
Adenokarzinom der Brust	: 21 % (47/226)
malignes Melanom	: 12 % (6/ 53)
Ovarialkarzinom	: 0 % (0/ 17)
Zervix- und Uteruskarzinom	: 29 % (10/ 34).

SELAWRY (60) behandelte 6 an kleinzelligem Bronchuskarzinom erkrankte Patienten und erhielt bei 2 Patienten Remissionen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß zwar Erfolge bei der Behandlung des Bronchuskarzinoms mit Vincristin beobachtet werden, diese aber sehr gering sind. - Überraschend gut sind hingegen die Ergebnisse, die mit der Kombinationschemotherapie erreicht werden. Obwohl dies vielleicht weitschweifig erscheint, möchte ich doch einige Ergebnisse nennen:

ALBERTO (1) behandelte 125 an Bronchialkarzinom erkrankte Patienten mit einer Kombination von Methotrexat, Cyclophosphamid, Procarbazin und Vincristin. Die Antwort quote betrug 48 %.

Von den Patienten mit kleinzelligem Karzinom reagierten 77 % positiv auf die Therapie.

MAURER (48) berichtet, daß von 22 Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom, die mit einer Kombination von Cyclophosphamid und Vincristin behandelt wurden, 20 (90 %) Remissionen aufwiesen.

Doch sollten diese Ergebnisse nicht überbewertet werden, zumal die Remissionen meistens nur kurze Zeit anhielten.

VINCRISTIN - NEBENWIRKUNGEN

WELLHÖNER (72) schreibt, daß ganz im Vordergrund eine multisymptomatische, periphere Neuropathie steht. Sie greift auch auf das autonome System über, woraus sich die hartnäckigen Verstopfungen während der Therapie erklären. Morphologisch findet man Zerstörung des Systems der Mikrotubuli in den Axonen. Der axonale Tranport ist deshalb schwer gestört. Die Hemmung des Knochenmarkes ist wie bei allen anderen Zytostatika vorhanden, aber gering. Demgegenüber nennt DUKES (26) unter den Nebenwirkungen die irreversible Leukopenie an 1. Stelle, gefolgt von den neurotoxischen Effekten. Dann kommen an 3. Stelle die Alopezie, an 4. schwere Obstipation mit Subileus, an 5. schwere Venenthrombose der Arme und an 6. Stelle Anstieg der Thrombozyten bei Beginn der Behandlung.

HARTWICH (36) behandelte 27 Patienten mit Vincristin. Die Nebenwirkungen verteilen sich folgendermaßen:

	Zahl der Patienten
Irreversible Leukopenie	2
neurotoxische Effekte	16
Alopezie	4
schwere Obstipation mit Subileus	3
tiefe Armvenenthrombose	1

HAGGARD (33), die 104 an Leukämie erkrankte Kinder mit Vincristin behandelte, beobachtete die folgende Verteilung der Nebenwirkungen:

	Fälle (%)
Neurotoxizität	38,6
gastrointestinale Beschwerden	23,1
Leukopenie	29,8
Alopezie	23,1

COSTA (19) schreibt, daß die Dosis begrenzenden Nebenwirkungen neuromuskulären Ursprungs waren und z.B. in peripherer Neuropathie, Muskelschwäche und Atrophie bestanden. Die Ergebnisse lassen deutlich erkennen, daß die neurotoxischen Beschwerden im Vordergrund stehen. Sie werden später noch näher erläutert.

VINCRISTIN - ALOPEZIE

HARTWICH (36) schreibt, daß die Alopezie viermal seltener ist als die neurotoxischen Erscheinungen. Der Haarausfall ist nicht vollständig, und das Haarwachstum setzt trotz Weiterbehandlung mit Vincristin rasch wieder ein. Die meisten Autoren erörtern die Alopezie wegen ihrer geringen Bedeutung nicht, doch erscheint sie im Zusammenhang mit einer Adriamycin-Anwendung zumindest erwähnenswert.

VINCRISTIN - GASTROINTESTINALE BESCHWERDEN

SANDLER (39) beobachtete bei 46 % seiner Patienten milde Abdominalbeschwerden mit Obstipation und bei 12 % schwere Abdominalschmerzen. Zusätzlich wurde von Perforationen des Omentum majus berichtet, wenn Vincristin mit anderen Chemotherapeutika angewandt wurde.

HOBSON (39) beschreibt den mikroskopischen Befund:

Ein Mukosaschaden zeigte sich 24 Stunden nach der

Injektion. Die Darmzotten schienen intakt zu sein, das Kryptenepithel zeigte schwere Veränderungen. Zahlreiche Zellen waren in der Metaphase arretiert, und Zeichen der Karyolyse und Zellnekrose wurden sichtbar. An den folgenden zwei Tagen zeigten die Zotten eine schwere Atrophie, die der des akuten gastrointestinalen Bestrahlungssyndroms glich.

Diese Wirkungsweise von Vincristin auf die Mukosa ist wahrscheinlich für die Bildung der Ulzera verantwortlich, die in klinischen Berichten beschrieben werden, während abdominelle Schmerzen, Obstipation und paralytischer Ileus auf Nervenschädigung zurückzuführen sind.

VINCRISTIN- KNOCHENMARKSSCHÄDIGUNG

HARTWICH (36) hält die ungünstige Wirkung von Vincristin auf die Erythro-, Leuko- und Thrombopoese für selten. In seiner Untersuchung (27 Patienten) nahmen die Erythrozytenwerte im peripheren Blut meistens zusammen mit dem Hb-Wert geringfügig ab. Die Leukozytenwerte sanken häufig unmittelbar nach der Vincristin-Sulfat-Gabe auf Zahlen unter $4000/mm^3$ ab, erreichten aber fast immer innerhalb einer Woche wieder die Ausgangswerte. Die Thrombozytenwerte fielen bei keinem auf bedrohliche Werte ab.

KORBITZ (44) schreibt, daß von seinen 42 Patienten nur einer eine schwere Thrombozytopenie aufwies, und dieser hatte einen Knochenmarkstumor.
WHITELAW und KIM (25) haben sogar in früheren Studien betont, daß, obwohl gelegentlich Verringerungen in der Plättchenzahl eintreten, eine schwere Thrombozytopenie selten ist.
KORBITZ meint sogar, daß Vincristin einen plättchensparenden Effekt hat.

CAREY (13) hat in seiner Arbeit die Vincristin-Knochenmarkstoxizität weiter aufgeschlüsselt und bei seinen beiden Therapieschemata unterschiedliche Ergebnisse erhalten:

	wöchentl. Gabe v. Vincristin	spez. Therapieschema
Gesamtzahl der Patienten	9	17
Leukozyten unter 3 500/mm^3	2	5
Thrombozyten unter 125 000/mm^3	0	4
Hb-Wert unter 12 g %	7	2
Harnsäure über 2 g %	2	3

Diese Ergebnisse zeigen, daß mit einer Knochenmarksdepression zwar zu rechnen ist, sie bei vernünftiger Therapie aber kein besonderes Risiko darstellt, zumal sich das Knochenmark nach Absetzen von Vincristin schnell wieder erholt.

VINCRISTIN - NEUROTOXIZITÄT

Bei DUKES (26) fand ich unter den neurologischen Nebenwirkungen von Vincristin folgende Aufzählung:
Anfälle, Geistesveränderungen, orthostatische Hypotension, veränderte Exkretion von ADH, Potenzierung von bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen und Veränderungen am 5. Hirnnerv.

Eine gute Übersicht gibt auch SLATER (64):

1963 bemerkten CAREY et al. neurotoxische Zeichen bei 14 von 26 Patienten, die mit Vincristin behandelt worden waren. Die Symptome bestanden vorherrschend aus peripherer Neuropathie oder gastrointestinaler Atonie. WHITELAW et al. bemerkten den Verlust der tiefen Sehnenreflexe bei 33 von 50 Patienten, Parästhesien bei 32 von 45 Patienten, sensorische Verluste bei 11 von 50 und schwere Obstipation bei 9 Patienten.

EVANS et al. beobachteten neurologische Komplikationen bei 52 % und Abdominalschmerzen mit Komplikationen bei 46 % von 52 Patienten. Zusätzlich - wenn auch in einem viel geringerem Prozentsatz - wurden Unbehagen, Irritabilität, Arthralgie, Heiserkeit, Sehstörungen, Blasenatonie, Fieber, Krämpfe und Koma beschrieben. Die Zeit bis zum Einsetzen der peripheren Neuropathie betrug durchschnittlich zwei Wochen. Die Ausprägung der Erscheinungen war von der Dosis und der Dauer der Therapie abhängig (s. auch TOBIN 68).

Sehr ausführlich berichtet HARTWICH (36) über die neurologischen Erscheinungen, z.T. in Abhängigkeit von der Dosis:

> Die häufigsten Beschwerden waren Parästhesien im Bereich der Finger und Zehen. Manchmal auch Herabsetzung der Hautempfindlichkeit an den Extremitätenenden. Die fast immer gleichzeitig bestehenden Motilitätsstörungen waren nur selten bemerkt worden. Alle Veränderungen an den Extremitäten wiesen eine distale Betonung auf, wobei Arme und Beine meist im gleichen Grad beteiligt waren. Bei den Motilitätsstörungen handelte es sich um periphere Paresen, die im Bereich der Fingerstrecker und der kleinen Handmuskeln sowie der Zehenheber stets am stärksten waren. - Mit steigender Vincristin-Sulfat-Medikation zeigten die motorischen Ausfälle eine stärkere Intensität und eine zunehmende Ausbreitung nach proximal. Nach einer Gesamtdosis von 0,12 - 0,18 mg /kg Körpergewicht fanden wir Motilitätsstörungen, die proximal angedeutet bis leicht und distal mittel bis hochgradig waren. Patienten, die 0,27 - 0,34 mg/kg KG Vincristin-Sulfat erhalten hatten, boten im Schulter- und Beckengürtel mittelgradige sowie an den Extremitätenenden hochgradige bis maximale Paresen. Die Sensibilitätsausfälle (Hypästhesien) ließen, wie die Lähmungserscheinungen, eine Abhängigkeit von der Höhe der Medikation erkennen.

Die Sehnenreflexe waren bei den Kranken mit Polyneuritis stets deutlich abgeschwächt. Immer fehlten die Achillessehnenreflexe. Die Patellarsehenenreflexe konnten ebenfalls oft nicht ausgelöst werden. In schweren Fällen waren auch die Armsehnenreflexe nicht erhältlich. - Hinweise auf zentrale Nervenstörungen fanden wir in keinem Fall. - Im EMG zeigten mittelgradig gelähmte Muskeln nur geringe Denervierungsveränderungen. - Die Manifestation einer Polyneuritis kündigte sich z.T. durch Parästhesien an. Jenseits des 21. Tages wurde, sofern die kritische Dosis erreicht worden war, stets ein polyneuritisches Syndrom sichtbar. Die neurologischen Störungen nehmen nach Beendigung der Vincristin-Sulfat-Medikation in Abhängigkeit von der erreichten Gesamtdosis noch eine geraume Zeit zu. Bei einer niedrigen Gesamtdosis (0,06 - 0,09 mg/kg) wurde das Maximum der Störungen um den 60. Tag nach Behandlungsbeginn gefunden, bei einer mittleren Gesamtdosis (0,12 - 0,18 mg/kg) um den 85. Tag und bei einer hohen Gesamtdosis (0,27 - 0,34 mg/kg) um den 110. Tag. - Die Rückbildungszeit beträgt etwa das Ein- bis Vierfache der von der Manifestation bis zur Erreichung des Gipfels der Verlaufskurve erforderlichen Zeit. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind die polyneuritischen Erscheinungen voll rückbildungsfähig. -

Soweit die Darstellung von HARWICH, die ich wegen ihrer guten Anschaulichkeit ziemlich ausführlich wiedergegeben habe.

Eine knappe Aufstellung der neurotoxischen Nebenwirkungen bei 35 von 104 Patienten zeigt HAGGARD (294):

	Zahl der Patienten
Neurotoxizität	35
Muskelschwäche	17
Nervenschmerzen	14
fehlende oder verminderte tiefe Sehnenreflexe	11

	Zahl der Patienten
Parästhesien	5
Irritabilität	4
Krämpfe	2

Ähnlich fällt auch die Tabelle von COREY aus (13):

	wöchentl.Gabe von Vincristin	spez.Therapieschema
Gesamtzahl der Patienten	9	17
Neurotoxizität		
Parästhesien	8	8
Depression der tiefen Sehnenreflexe	7	7
motorische Neuropathie	3	5
gastrointestinale Atonie	6	5
Arthralgie	4	3
Alopezie	6	6

Aufstellungen, die sich nicht wesentlich von den aufgeführten unterscheiden, fand ich auch bei COSTA (19).

Auf den molekularen Mechanismus geht z.B. CREASEY (20) näher ein. Vincristin hemmt den axonalen Transport von Proteinen (KARLSSON, SJÖSTRAND 1969).
In Mäusen führt die Applikation von Vincristin zur Degeneration der dorsalen Wurzelzellen, der Myelinscheide und zur Hemmung der Proliferation der Schwannschen Zellen (UY et al. 1967).
Die Hemmung der tiefen Sehnenreflexe könnte das Resultat einer Depression der Muskelspindel sein (TOBIN und SANDLER 1966).
In Ratten könnte Vincristin degenerative Veränderungen an der motorischen Endplatte verursachen (ANDERSON et al. 1967).
HOBSON (39) schreibt, daß am 2. und 3. Tag nach Applikation von Vincristin Abnormalitäten des Auerbachschen Plexus auftraten. Die Nervenbündel waren dünner und nicht so glatt

wie bei der Kontrolle, während die enzymatischen Aktivitäten sowohl in den Fasern als auch im Perikaryon vermehrt und weniger regelmäßig schienen. HOBSON meint, daß die Interferenz mit dem neuronalen Mikrotubulisystem, auf welchem der axonale Transport von Katecholaminen beruht, sowohl die beobachtete Neurotoxizität wie auch die axonale Degeneration von peripheren Nerven (s. Versuche von BRADLEY und ADAMSON) erklären würde.

SLATER (64) vermutet, daß der Primäreffekt von Vincristin im Angriff auf den Nervenzellkörper besteht, und daß die Demyelisation der peripheren Nerven sekundär ist. Er begründet dies mit dem zentralen Angriff von Vincristin, der eine Hemmung des ADH zur Folge hat. Hierauf werde ich an späterer Stelle noch eingehen.

ARMSTRONG (4) berichtet, daß TOBIN und SANDLER aus ihren Studien schlossen, daß beim Menschen die Muskelspindel der Angriffspunkt der toxischen neuromuskulären Effekte von Vincristin ist. ARMSTRONG schreibt jedoch einige Seiten später, daß nicht geklärt ist, ob die neuromuskulären Effekte direkt auf Vincristin oder auf seine Metabolite zurückzuführen sind.

JOURNEY machte die interessante Beobachtung, daß Nervenzellaxone aus Bündeln von Tubuli zusammengesetzt sind, die elektronenmikroskopisch den Spindeln der HeLa-Zellen ähnlich zu sein scheinen. Er vermutet, daß die Substanz der Nervenaxone eine Modifikation oder Spezialisation des Nervenzellspindelapparates sein könnte. Wenn dies so wäre, könnte der neurotoxische Effekt von Vincristin auf eine Depolymerisation zurückzuführen sein, die auf einer Freilegung der Proteine beruht, die normalerweise die Mikrotubuli der Axonfasern zusammenhalten (43). -

Dies würde sich auch gut mit der früher bereits erwähnten Bemerkung von CASTLE (15) vereinbaren lassen, der schreibt, daß Vincristin schnell in tubulinreichen Geweben gebunden wird. Schwieriger erscheint mir die Vereinbarung mit dem

Standpunkt von SLATER (64), der die These vertritt, daß Vincristin primär den Nervenzellkörper angreift, obwohl die Axone doch tubulinreicher sind!
SLATER berichtet über ein Kind, das mehrere Nebenwirkungen von Vincristin zeigte, und zusätzlich eine Hyponatriämie sowie einen hypertonischen Urin aufwies. SLATER nimmt an, daß dieses Symptom auf einen direkten neurotoxischen Effekt von Vincristin am ZNS zurückzuführen ist.
FINE et al. berichteten 1966 über einen ähnlichen Fall. Jedoch erscheinen mir zwei Patienten zu wenig, um ausführlicher darüber zu schreiben.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die polyneuritischen Symptome nach Vincristin-Applikation z.T. beträchtliche Stärke beim Überschreiten einer niedrigen Grenzdosis von 0,05 - 0,06 mg/kg zeigen!
Eingegangen bin ich wiederum nicht auf die Behandlung vorbestrahlter Patienten mit Vincristin. Bei DUKES (26) fand ich den Hinweis, daß eine Bestrahlung die Neurotoxizität verstärkt, ein genauer Wirkungsmechanismus aber nicht bekannt sei.
Bessere Ergebnisse können bei FESS et al. (30) nachgelesen werden, der einige Patienten nur bestrahlte und andere zusätzlich mit Vincristin-Sulfat und Cyclophosphamid behandelte.

ADRIAMYCIN - VINCRISTIN

Gute Ergebnisse mit der Kombination Adriamycin-Vincristin bei Brustkrebs erhielt DE LENA (24). Er berichtet, daß sich beide in experimentellen Tiersystemen als synergistisch erwiesen. Bei seinen Patienten lage die Antwortquote bei 78 %. Vollständige und teilweise Remissionen geschahen in 61 % der Fälle.

BRAMBILLA et al. (12) wandten diese Kombinationstherapie bei metastasiertem Mammakarzinom an. 80 % der Patienten (12/15) reagierten positiv. BRAMBILLA schlüsselte die Antwortquoten folgendermaßen auf:

Organ	pos. Reaktion
weiche Gewebe	9/12 (75 %)
Lunge	3/ 3
Pleura	0/ 1
Leber	0/ 1
Knochen	2/ 5

Gute Ergebnisse für einige Gewebe erhält auch DE LENA.

	Zahl der Patienten	mit Antwort
weiche Gewebe	23	16 (70 %)
Eingeweide	9	2 (22 %)
Knochen	8	5 (63 4)

In einer anderen Tabelle schreibt DE LENA, daß von 8 Patienten mit Lungenmetastasen keiner eine völlige Remission und nur einer (11 %) eine teilweise Remission nach Vincristin-Adriamycin-Behandlung aufwies.

ADRIAMYCIN - VINCRISTIN

NEBENWIRKUNGEN

Bei DUKES (26) fand ich, daß sich folgende Nebenwirkungen ergeben, wenn Adriamycin und Vincristin kombiniert werden:

Leukopenie	: 89 %
Thrombozytopenie	: 17 %
Stomatitis	: 27 %
Gastroint. Beschw.	: 47 %
Neurotoxizität	: 72 %

DE LENA (83) gibt eine bis auf die Alopezie ähnliche Aufstellung:

Leukopenie	: 76 %
Thrombozytopenie	: 8 %
Alopezie	: 95 %
Stomatitis	: 41 %
Neurotoxizität	: 59 %

Bei zwei Patienten wurden nach einer Gesamtdosis von 300 mg/m^2 von Adriamycin Tachycardie und EKG-Veränderungen beobachtet.

ADRIAMYCIN - VINCRISTIN

KREUZRESISTENZ

Bei KARGER (41) fand ich die Bemerkung, daß Actinomycin D, Daunomycin, Adriamycin, Vinblastin und Vincristin in allen Richtungen kreuzresistent sind (Drug Resistance in Leukemia HUTCHISON und SCHMID).

Ausführlicher berichtet DAN (23):
DAN entwickelte eine Resistenz gegenüber Daunomycin und Adriamycin in Ehrlich Ascites Tumor. Gegenseitige Kreuzresistenz wurde zwischen den beiden Medikamenten beobachtet. Außerdem erwies sich, daß sowohl der gegen Adriamycin resistente Tumor, wie auch der gegenüber Daunomycin resistente, Kreuzresistenz gegenüber Vincristin zeigten. DAN vermutet, daß die Anthracycline und die Vinca-Alkaloide in Ehrlich Ascites Tumor eine Gemeinsamkeit im zellulären Transport oder im Bindungsmechanismus haben. Dies würde übereinstimmen mit dem Befund, daß die reduzierte Aufnahme von Actinomycin D ein Faktor der Resistenzentwicklung ist. In einem andern Aufsatz meint DAN (23), daß es wahrscheinlich ist, daß die Kreuzresistenz nicht nur in experimentellen Systemen auftritt, sondern auch während der klinischen Anwendung der Chemotherapeutika.

Nicht in dieses Schema paßt der Fall eines 4-jährigen Mädchens, der von TAN (67) beschrieben wird. Das Kind hat einen metastasierten Wilmstumor, der resistent gegenüber Dactinomycin und Vincristin wurde, und dessen Lungenmetastasen nach der Bestrahlung wiederkamen. Die Lungenmetastasen verschwanden sofort nach Adriamycin-Anwendung. Die Adriamycin-Applikationen wurden fortgeführt, und das Kind starb schließlich an Herzdekompensation. Unerklärlich bleibt, warum die Lungenmetastasen nach Adriamycin-Behandlung verschwanden, da sie doch gegen Vincristin resistent gewesen sein müssen!

ADRIAMYCIN - VINCRISTIN

BRONCHIALKARZINOM

SEEBER (59) behandelte 50 Patienten mit inoperablem Bronchialkarzinom mit einer Kombination von Adriamycin, Cyclophosphamid und Vincristin mit anschliessender Bestrahlung. Von 27 Patienten mit kleinzelligem Bronchuskarzinom konnte bei 25 eine Remission erzielt werden. 12 Patienten wiesen eine klinische Vollremission, 13 eine Teilremission auf. Bei 23 nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinomen wurden 4 Vollremissionen sowie 11 Teilremissionen erzielt.

BAUMGARTNER (6) behandelte zwei Patienten, die an Bronchialkarzinom erkrankt waren, mit Adriamycin, Vincristin und Solcoseryl (Solcoseryl: eiweißfreier Extrakt aus dem Blut junger Kälber zur Behandlung von Granulocytopenien). Bei dem 1. Patienten betrug die Überlebenszeit 2 Monate, bei dem 2. drei Wochen.

Aufschlußreicher ist die Studie von MATTERN (47), der 4 an Bronchialkarzinom erkrankte Patienten mit der Kombination Adriamycin-Vincristin behandelte. Von den 3 Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigten 2 eine Tumorprogression und einer keine Veränderungen. Ein Patient mit kleinzelligem Karzinom zeigte ebenfalls eine Tumorprogression.

Aufgrund der letzten Ergebnisse läßt sich vorläufig sagen, daß eine Kombinationschemotherapie von Adriamycin-Vincristin bei Bronchuskarzinom wenig geeignet ist. Ob dies im wesentlichen mit der Kreuzresistenz zusammenhängt oder noch andere Ursachen hat, läßt sich noch nicht sagen. Bis jetzt erscheint eine Monochemotherapie mit Adriamycin sinnvoller als eine Polychemotherapie mit Adriamycin und Vincristin.

Im Folgenden soll über die Pilotstudie infauster Fälle inoperabler und nach Bestrahlung unter 5-Fluorouracil-Behandlung progredient verlaufender Bronchialkarzinome berichtet werden, die einer kombinierten Adriamycin-Vincristin-Medikation unterworfen wurden.

KASUISTIK:
Auswertung der Krankenblätter von 17 an Bronchialkarzinom erkrankten Patienten, die im Auenbruggerhaus der Universitätsklinik Bonn im Zeitraum von 1972 - 77 mit Adriamycin und Vincristin behandelt worden sind.

Nach Prüfung der mir zur Verfügung stehenden Krankenblätter habe ich 17 ausgewählt und den Krankheitsablauf der Patienten verfolgt. Die Erkrankten, von denen 2 weiblichen und 15 männlichen Geschlechts waren, sind im Zeitraum von 1905 - 1925 geboren. Fast alle wurden vorbestrahlt (mittlere GHD 5 000 rad) oder mit anderen Cystostatika (zumeist 5-Fluorouracil) vorbehandelt.

Gesamtzahl der Patienten:		17
	weiblich :	2
	männlich :	15
vorbehandelt	:	11
vorbestrahlt	:	13
vorbehandelt u.vorbestr.	:	10

Die histologische Differenzierung der Karzinome lautet:

Patienten mit Plattenepithel-Ca	: 8
Patienten mit unbekanntem histolog. Typ	: 8
Patienten mit Adeno-Ca	: 1

Um den Vergleich mit späteren Werten zu ermöglichen, gebe ich die gefundenen Werte in Abhängigkeit von den Patienten an, die in fortlaufenden Zahlen von 1 - 17 erscheinen. Auch im weiteren Verlauf der Arbeit sind diese Nummern beibehalten:

Patient	vorbehandelt	vorbestrahlt	histolog. Typ
1	ja	ja	unbekannt
2	-	-	Plattenepithel-Ca
3	ja	ja	unbekannt
4	ja	ja	Plattenepithel-Ca
5	ja	ja	unbekannt
6	ja	ja	Plattenepithel-Ca
7	-	ja	-
8	ja	ja	-
9	ja	ja	Plattenepithel-Ca
10	-	ja	-
11	ja	-	Plattenepithel-Ca
12	ja	ja	Plattenepithel-Ca
13	ja	-	Plattenepithel-Ca
14	ja	ja	Plattenepithel-Ca
15	-	-	-
16	ja	ja	-
17	-	-	Drüsenbild. verschleim. Ca

Bei 11 Patienten konnte ich den Krankenblättern ein Todesdatum entnehmen. Bei den übrigen ist das weitere Schicksal trotz z.T. wiederholten Nachfragungen seitens des Auenbruggerhauses bei den nachbehandelnden Ärzten unbekannt geblieben.

Die Zeitspanne zwischen der gesicherten Diagnose und dem Tod betrug, soweit ich sie feststellen konnte, zwischen 1 Monat und 13 Monaten.

Patient	Zeitspanne zwischen gesicherter Diagnose und Tod
1	13 Monate
2	12 "
3	13 "
5	4 "
6	12 "
7	1 Monat
9	7 Monate
12	8 "

Der Zeitpunkt der ersten gesicherten Diagnose war aus den Krankenblättern nicht immer klar ersichtlich, so daß diese Tabelle mit einigen Fehlern behaftet sein dürfte.

Zeitraum zwischen 1. Diagnose und Behandlungsbeginn:

Patient	Zeitspanne
1	-
2	8 Monate
3	11 "
4	14 1/2 "
5	3 1/2 "
6	12 "
7	23 "
8	-
9	6 "
10	3 "
11	-
12	7 "
13	-
14	16 1/2 "
15	4 "
16	14 "
17	-

Die Zeiträume zwischen dem Behandlungsbeginn mit Adriamycin und Vincristin und dem Tod variierten zwischen 4 1/3 Monaten und 1/2 Tag:

Patient	Zeitraum Behandlungsbeginn - Tod
2	4 Monate
3	3 "
5	2 Wochen
6	3 Monate
7	1/2 Tag
8	4 1/3 Monate
9	3 Wochen
10	4 Monate
11	4 "
12	1/2 Monat

Adriamycin und Vincristin wurden zumeist in 3-wöchigen Intervallen in einer Dosierung von 2 mg Vincristin und 60 - 70 mg Adriamycin verabreicht. Soweit der Behandlungsplan wesentlich von diesem Schema abweicht, wird er noch gesondert erwähnt werden. Um im späteren Verlauf dieser Arbeit den Zusammenhang von verabreichter Gesamtdosis und Heilungserfolg darstellen zu können, gebe ich hier eine Darstellung der verabreichten Zytostatikagesamtdosen und der Zyklenzahl:

Patient	Gesamtdosis an Vincristin in mg	Gesamtdosis an Adriamycin in mg	Zahl der Zyklen
1	2	100	1
2	6	290	3
3	2	110	1
4	12	420	6
5			
6	8	280	4
7	2	800	1
8	10	300	5
9	2	60	1
10	12	376	6
11	10	300	5
12	4	160	2
13	4	300	2
14	12	600	6
15	6	180	3
16	2	200	2
17	2	60	1

Objektive bzw. subjektive Besserung des Krankheitsbildes nach Adriamycin-Vincristin-Gabe.

Alle Patienten waren vorbehandelt. Die Adriamycin-Vincristin-Behandlung wurde als ultima ratio begonnen, nachdem mit Bestrahlung und 5-Fluorouracil keine Tumorregressionen erreicht werden konnten.

Patient	subjekt. Besserung	Tumor-regression	keine Änderung	Tumor-progession	keine Angabe
1	+			+	
2					+
3					+
4			+		
5				+	
6				+	
7				+	
8		+		später +	
9					+
10		+			
11			+		
12				+	
13				+	
14		+		später +	
15				+	
16				+	
17				+	

Dennoch wurden zweimal ein Stillstand und dreimal eine Besserung erreicht.
Der körperliche Allgemeinzustand war oft sehr schlecht. Hyperkalorische, intravenöse Ernährung wurde zusätzlich gegeben, um die allgemeine Widerstandsfähigkeit zu heben.

Um im Folgenden die Schwere der Krankheitsbilder besser abschätzen zu können, gebe ich hier die Metastasierungstypen der Bronchialkarzinome an, soweit ich sie den Krankenblättern entnehmen konnte:

Patient	Metastasen	Ort der Metastasen
1	ja	cervikale und supraklavikuläre Lymphknoten
2	ja	?
3	ja	Wirbelsäule
4	?	
5	ja	?
6	Verdacht	
7	?	
8	?	
9	?	
10	ja	Knochen, Leber, Hirn
11	ja	2. LWK
12	?	
13	Verdacht auf Hirn-, Leber-, Knochenmetastasen	
14	?	
15	ja	Lymphknoten- und hämatogene Metastasen
16	?	Mediastinum
17	?	

Da die Todesursachen möglicherweise mit der kardiotoxischen Wirkung von Adriamycin in Zusammenhang stehen, stelle ich sie hier zusammen mit den EKG- und Röntgenbefunden des Herzens dar:

Patient	Todesursache	EKG	Röntgenbefunde des Herzens
1	?	Linkstyp	normal
2	Herz- Kreislauf-versagen	unter Therapie Abnahme der Amplitudenhöhe	anfangs unauff. unter Therapie schlaffe Dilat. aller Herzhöhlen
3	?	-	-
4	?	Extrasyst. überdreht. Linkstyp	-
5	?	-	-

Patient	Todesursache	EKG	Röntgenbefunde des Herzens
6	Herz- Kreislauf-versagen	-	normal
7	Herz- Kreislauf-versagen	überdreht.Li-typ	-
8	Herz- Kreislauf-versagen	vereinzelt supra-ventr. Extrasyst.	normal
9	?	-	-
10	Pneumonie (?)	Erregungsrückbil-dungsstör. vom Innenschichttyp	-
11	?	-	-
12	akutes Rechts-herzversagen (?)	-	-
13	?	-	-
14	?	kein Hinweis auf Adriamycinschaden	-
15	?	-	-
16	?	-	-
17	?	-	-

Auffällig ist, daß von den sechs Fällen, in denen die Todesursache bekannt ist, fünfmal Herz- und Kreislaufversagen vorlag. Diese Diagnose ist jedoch meines Erachtens zu unspezifisch, um daraus auf eine kardiotoxische Wirkung von Adriamycin zu schließen, zumal sich alle Patienten in einem fortgeschrittenen Krebsstadium befanden, was ebenfalls eine vermehrte Herzbelastung bedingt. Auch muß in dieser Hinsicht das Alter der Patienten berücksichtigt werden, die, wie anfangs erwähnt, zwischen 1905 und 1925 geboren sind.

Etwas spezifischer sind hier die EKG-Befunde. Von den sieben Befunden geben fünf Hinweise auf eine eventuelle Adriamycinschädigung. Alle Patienten mit pathologischen EKG-Befunden erhielten eine Adriamycingesamtdosis von über 290 mg. Eine Ausnahme macht allerdings der Patient 14, bei dem trotz einer Gesamtdosis von 600 mg kein Hinweis auf eine kardiale Adriamycinschädigung festgestellt werden konnte. Der Patient 7 erhielt Adriamycin in einer Einzeldosis von 800 mg und

verstarb wenige Stunden später an einem Herz- und Kreislaufversagen, das in diesem Fall mit einiger Sicherheit auf die kardiale Wirkung von Adriamycin zurückgeführt werden kann. Der 12. Patient erhielt an drei Tagen hintereinadner je 40 mg Adriamycin und verstarb am fünften Tag nach der letzten Adriamycingabe an akutem Rechtsherzversagen. Auch dieser Fall gibt Hinweise auf die Kardiotoxizität von Adriamycin.

NEBENWIRKUNGEN: L e u k o p e n i e

Die Leukopenie ist an und für sich eine erwünschte Nebenwirkung, da sie die wachstumshemmende Wirkung abschätzen läßt. Bei sieben der siebzehn Patienten kann ich sie eingehender darstellen, wobei sich Regelmäßigkeiten in ihrer Entwicklung und Ausprägung zeigen.

1. Patient

Dieser zeigt zu Beginn der Therapie einen Leukozytenwert von 10.700, der am zweiten Tag auf 10.800 anstieg. Der tiefste Wert im ersten Zyklus lag am 15. Tag bei 2.000 Leukozyten. Der tiefste Wert im zweiten Zyklus betrug 4.600 L am 14. Tag, der schlechteste Wert im dritten Zyklus 6.800 L am 9. Tag. Die folgenden Zyklen wurden auf Wunsch des Patienten in ambulanter Behandlung durchgeführt, eine weitere Dokumentation der Leukozytenwerte fehlt somit.
Eine ausgeprägte Leukopenie läßt sich nur während des ersten Zyklus beobachten. Der Patient verstarb am 20. Tag nach Beginn des 6. Zyklus.

1. Zyklus	1. Tag	10.700	Leukozyten
	2. Tag	10.800	"
	15. Tag	2.000	"
2. Zyklus	14. Tag	4.600	"
3. Zyklus	9. Tag	6.800	"

(Die letzten drei Werte geben jeweils die niedrigste Leukozytenzahl innerhalb des Zyklus an.)

Eine wesentliche, anhaltende Leukopenie war also nicht zu verzeichnen.

6. Patient

Dieser Patient erhielt vier Zyklen mit einer Gesamtdosis von 8 mg Vincristin und 280 mg Adriamycin. Die tiefsten Leukozytenwerte finden sich zwischen dem 12. und dem 13. Tag nach Zyklusbeginn, wobei in diesem Fall die Leukopenie im 2. Zyklus ausgeprägter ist als im 1. und sich im 4. Zyklus weiter verschlechtert. Der Patient verstarb am 13. Tag nach dem 4. Zyklusbeginn. Leider wurde der 3. Zyklus ambulant durchgeführt, so daß keine ausreichenden Werte vorhanden sind. Jedoch liegt die Ausgangsleukozytenzahl relativ hoch (8 500 L gegenüber 5 200 L im 1. und 7 200 im 2. Zyklus), so daß ich annehme, daß hier eine geringe Erholung stattfand, was dem Ergebnis des 1. Patienten entsprechen würde.

1. Zyklus	1. Tag	4 300 Leukozyten
	3. "	5 200 "
	13. "	3 050 "
2. Zyklus	1. Tag	7 200 Leukozyten
	12. "	1 500 "
3. Zyklus	1. Tag	8 500 Leukozyten
4. Zyklus	1. Tag	7 800 Leukozyten
	2. "	9 600 "
	13. "	1 250 "
	14. Tag	TOD

Hier bahnt sich erst nach dem 4. Zyklus, am 13. Tag, eine stärkere Leukopenie an, die aber nicht zu tiefe Werte erreicht.

8. Patient

Dieser Patient erhielt fünf Zyklen mit einer Gesamtdosis von 10 mg Vincristin und 300 mg Adriamycin. Auch dieses Mal liegt ein Leukozytentief mit 1 400 Leukozyten am 12. Tag nach Beginn des 1. Zyklus. Jedoch zeigt die

Kurve ein 2. Tief am 21. Tag mit 3 600 Leukozyten.
Eine Erklärung, weshalb eine Reihe von Patienten um den 20. Tag nach dem letzten Zyklus verstarben, läßt sich nicht eruieren.
Auch dieser Patient verstarb am 24. Tag nach Beginn des 4. Zyklus. Leider wurden auch hier einige Behandlungen ambulant durchgeführt, so daß ich mich im wesentlichen auf die Leukozytenwerte der Zyklusanfänge beschränken muß:

1. Zyklus	1. Tag	5 000	Leukozyten
2. "	1. "	5 600	"
3. "	1. "	6 600	"
4. "	1. "	6 400	"
5. "	1. "	5 400	"

Gut sichtbar ist der Anstieg der Basisleukozytenzahl, der bis zum 3. Zyklus erfolgt.

Da sich bei diesem Patienten die Änderung der Leukozytenzahl mit den beiden Tiefs sehr gut verfolgen läßt, gebe ich einen Auszug aus der Kurve. Der Verlauf der Leukozytenzahl erschien mir repräsentativ für andere Kurven, bei denen die Leukozytenzahl weniger häufig kontrolliert wurde. Zu beachten ist, daß am 21. Tag in der Regel der nächste Zyklus beginnt, der in den ersten Tagen zumeist einen leichten Leukozytenanstieg zeigt. Aus diesem Grund konnte ich das 2. Tief in den anderen Kurven nicht beobachten.

1. Zyklus	1. Tag	5 000	Leukozyten
	8. "	1 500	"
	12. "	1 400	"
	14. "	3 000	"
	15. "	4 100	"
	17. "	5 500	"
	18. "	5 100	"
	21. "	3 600	"
	24. "	3 800	"
	28. "	4 000	"

9. Patient

Dieser Patient erhielt lediglich eine Gesamtdosis von 2 mg Vincristin und 60 mg Adriamycin. Er verstarb am 21. Tag nach Beginn des 1. Zyklus!!

10. Patient

Trotz gut geführter Kurven zeigt dieser Patient keine neuen Ergebnisse. Er erhielt eine Gesamtdosis von 12 mg Vincristin und 276 mg Adriamycin. Die Leukozytentiefstwerte liegen zwischen dem 9. und dem 14. Tag, wobei wieder eine 'relative' Erholung zwischen dem 2. und 3. Zyklus eintrat. Der Ausgangswert des 3. Zyklus beträgt 11 200 Leukozyten gegenüber 3 100 beim 1. und 6 900 beim 2. Zyklus. Der Patient verstarb am 8. Tag nach Beginn des 6. Zyklus. Die Leukozytenzahl am Tage zuvor betrug 1 200.

11. Patient

Wieder liegen die Leukozytentiefs am 13. und 14. Tag nach Zyklusbeginn. Außergewöhnlich ist bei diesem Fall die hohe Leukozytenzahl, die zu Beginn der Therapie 13 500 beträgt und auch während der Behandlung nie unter 5 200 Leukozyten absinkt. Zu Beginn des 5. Zyklus beträgt sie 18 900. Der Patient verstirbt kurze Zeit später in einem Pflegeheim bei ausgeprägter Hirnmetastasierung.

12. Patient

Hier wurde ein anderes Dosierungsschema angewandt, das ich bereits im Zusammenhang mit der Kardiotoxizität von Adriamycin erwähnt habe. Der Patient erhielt 2 mg Vincristin und 120 mg Adriamycin, die über drei Tage verteilt wurden. Der Patient verstarb am 5. Tag nach der letzten Adriamycingabe. Die Leukozytenzahl betrug am 3. Tag 5 600, woraus sich schließen läßt, daß seine Leukozytenzahl am Todestag höher lag, als die der übrigen Verstorbenen. Aus diesem Grund käme in diesem Fall die kardiotoxische Adriamycinwirkung eher als Todesursache in Betracht als die immunsuppressive

Wirkung von Vincristin.

14. Patient

Trotz einer Gesamtdosis von 600 mg Adriamycin und 12 mg Vincristin konnte bei diesem Patienten keine Leukopenie beobachtet werden. Sein letzter Leukozytenwert betrug 10 900. Auch wurden trotz der hohen Adriamycindosis keine pathologischen EKG-Veränderungen gefunden. Der Tumor sprach allerdings auf die Therapie auch nicht an. Das Schicksal des Patienten ist leider unbekannt.

Abschließende kurze Diskussion über den Zusammenhang zwischen den Leukozytenwerten und den Todestagen:

Trotz der geringen Anzahl der Patienten konnte ich gewisse Regelmäßigkeiten in den Leukozytenveränderungen nach Adriamycin-Vincristin-Gabe feststellen. Die Leukozytenwerte steigen am 2. Tag nach dem Zyklusbeginn leicht an, um dann zwischen dem 12. und 14. Tag ein Tief zu erreichen. In einem Fall wurde ein 2. Tief am 21. Tag beobachtet. Eine relative Erholung von der Leukopenie trat gehäuft nach dem 2. Zyklus ein. Häufiger Todeszeitpunkt war der 14. - 15. Tag oder der 20. - 21. Tag besonders nach dem 4. Zyklus.
Leukozytendepressionen unter 1 000 Zellen wurden nicht beobachtet. Einige Patienten zeigten unter der Therapie extrem hohe Leukozytenzahlen, wie z.B. die Patienten 11 und 14. Der Patient 11 hatte kurz vor seinem Tod einen Leukozytenwert von 18 900! Veränderungen, die als reaktive Leukozytose unter dieser Medikation auftraten, wurden auch anderorts beobachtet.

WEITERE NEBENWIRKUNGEN DER ADRIAMYCIN-VINCRISTIN-THERAPIE

Andere Nebenwirkungen als die kardialen und myelosuppressiven traten lediglich in Einzelfällen auf und werden deshalb von mir nicht näher erwähnt. Eine Alopezie, wie sie in der Literatur häufig erwähnt wird, fand sich bei der

kurzen Behandlungszeit nur bei einem Patienten. Auch über vorübergehende Parästhesien und Fußheberschwächen fand ich in ein oder zwei Krankenblättern Bemerkungen. Von einer Mukositis wurde nicht berichtet, dafür trat in zwei Fällen heftiges Erbrechen nach der Adriamycingabe ein.

ERÖRTERUNG DER FÄLLE, IN DENEN EINE TUMORREGRESSION FESTGESTELLT WERDEN KONNTE

8. Patient

Hier wurde eine anfängliche Tumorregression festgestellt, der allerdings später eine Tumorprogression folgte. Der Zeitraum zwischen dem Behandlungsbeginn mit Adriamycin-Vincristin und dem Tod war mit 4 1/3 Monaten der längste, den ich unter den Patienten mit bekannten Todesdaten feststellen konnte. Der Patient ist vorbestrahlt und mit 5-Fluorouracil vorbehandelt worden, was zu einer deutlichen Größenabnahme der mediastinalen und hilären Lymphknoten führte. Er wurde erneut kurz nach dem 2. Adriamycin-Vincristin-Zyklus bestrahlt, wodurch es zu einer weiteren Verbesserung des Krankheitsbildes mit Abnahme der Tumorgröße kam. Trotz Fortführung der Zytostatikatherapie verstirbt der Patient 3 Monate nach der Strahlentherapie. Der Patient erhielt insgesamt 5 Zyklen mit einer Gesamtdosis von 300 mg Adriamycin und 10 mg Vincristin. Die anfängliche Tumorregression kann nicht auf die alleinige Wirkung der beiden Zytostatika Adriamycin und Vincristin zurückgeführt werden, da sie ebenso eine Folge der Strahlentherapie sein kann. Ich halte das in diesem Fall sogar für wahrscheinlicher, da der Patient bereits eine Tumorregression nach kombinierter Anwendung von Strahlentherapie und 5-Fluorouracil zeigte. Das EKG dieses Patienten zeigt trotz der relativ niedrigen Adriamycingesamtdosis von 300 mg vereinzelt supraventrikuläre Extrasystolen. Eine Erklärung wäre möglicherweise der im Literaturteil dieser Arbeit diskutierte synergistische Effekt von Adriamycin und Strahlentherapie bezüglich der Kardiotoxizität.

10. Patient
Dieser Patient ist nicht mit 5-Fluorouracil vorbehandelt, sondern lediglich vorbestrahlt worden. Die Zeitspanne zwischen der gesicherten Diagnose des Karzinoms und dem Behandlungsbeginn ist mit 3 Monaten sehr kurz. Allerdings zeigte der Patient bei der Diagnose bereits Metastasen in Knochen, Leber und Gehirn. Es wurde eine Gesamtdosis von 12 mg Vincristin und 376 mg Adriamycin in 6 Zyklen verabreicht. Einen Monat vor der Zytostatikatherapie zeigte sich im Röntgenbild eine erhebliche Größenzunahme des Tumors. Einen Monat nach dem 1. Zyklus hält diese Progredienz des Tumors an. Der Patient erhielt kurz nach dem Beginn des 2. Zyklus eine Telekobaldbestrahlung mit einer GHD von 3 080 rad. Ein Monat später, während des 3. Zyklus, ist ein Rückgang der Lungeninfiltration zu beobachten. Der Patient verstirbt 2 Monate später während des 6. Zyklus. Wieder ist anzunehmen, daß die Tumorregression eine Folge der Bestrahlung ist und nicht auf eine Wirkung der Zytostatika zurückgeführt werden kann. Der Zeitraum zwischen dem Behandlungsbeginn und dem Tod betrug 4 Monate. Der Patient verstarb allerdings wahrscheinlich an einer Pneumonie. Im EKG wurden Erregungsrückbildungsstörungen vom Innenschichttyp festgestellt, obwohl die Adriamycindosis (376 mg) unter der kardiotoxischen Dosis (550 mg) lag. Die Möglichkeit der kumulativen Wirkung von Röntgen- und Chemotherapie ist zu diskutieren. und könnte wiederum auf das synergistische Verhalten von Adriamycin und Bestrahlunstherapie bezüglich der Kardiotoxizität hinweisen.

14. Patient

Dieser Patient wurde vorbehandelt und vorbestrahlt. Die Zeitspanne zwischen der gesicherte Diagnose und dem Behandlungsbeginn betrug 16 1/2 Monate. Es wurde eine Gesamtdosis von 12 mg Vincristin und 600 mg Adriamycin in 6 Zyklen gegeben. Nach einer anfänglichen Tumorregression fand eine Tumorprogression statt. Im EKG war kein Hinweis auf einen Adriamycinschaden feststellbar. Der Patient wurde vorbestrahlt

mit einer GHD von 9 000 rad. Allerdings liegen die Bestrahlungszeiträume 1/2 Jahr bzw. 1 1/2 Jahre vor Beginn der Zytostatikatherapie, so daß der synergistische Effekt von Adriamycin und Bestrahlung nicht zur Wirkung kommen konnte. Dieser Patient ist der einzige Fall, bei dem eine Einschmelzung des Tumors während der Adriamycin-Vincristin-Therapie beobachtet werden konnte, die nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist. Die Tumorregression wurde am Ende des 3. Zyklus beobachtet und blieb bis zum 5. Zyklus unverändert. Erst zu Beginn des 6. Zyklus wurde eine progrediente Verdichtung im Röntgenbild festgestellt. Der Patient wurde zu Beginn des 6. Zyklus auf Wunsch der Angehörigen in ein heimatnahes Krankenhaus verlegt. Es ist aber nicht anzunehmen, daß eine wesentliche Verbesserung des Krankheitsbildes noch eintrat. Die Nachforschungen blieben erfolglos.

ABSCHLIESSENDE DISKUSSION ÜBER DIE ANWENDUNG VON ADRIAMYCIN UND VINCRISTIN BEI BRONCHIALKARZINOM

Den deutlichsten Hinweis gibt hier wohl die Tabelle auf S.61, die die Zeiträume zwischen dem Behandlungsbeginn mit Adriamycin-Vincristin und dem Tod darstellt. Es ist mir kein Patient bekannt, der länger als 4 1/3 Monate nach dem Beginn der Behandlung noch lebte. Eine Tumorregression, die eindeutig auf die Wirkung von Adriamycin und Vincristin zurückzuführen ist, konnte nur bei einem Patienten nachgewiesen werden. Doch auch in diesem Fall erfolgte eine Tumorprogression nach dem 5. Zyklus. Die Nebenwirkungen beider Zytostatika sind verglichen mit dem Krankheitsbild eher sekundärer Art. Am wichtigsten ist hier der myelosuppressive Effekt, den ich ausführlich behandelt habe. Es wurden weiter sowohl Alopezien wie auch Parästhesien und Nausea beobachtet. Die Kardiotoxizität von Adriamycin ist bei Nichtüberschreiten des Limits von 550 mg und gleichzeitiger Strahleneinwirkung gering. Von den 4 pathologischen EKG-Befunden ist nur in einem Fall die Zytostatikatherapie die alleinige Ursache des pathologischen Befundes. Jedoch muß berücksichtigt

werden, daß dieser Patient zu Beginn der Behandlung 68 Jahre alt war. Der 2. Patient mit pathologischem EKG-Befund, bei Beginn der Therapie 69 Jahre alt, zeigte bereits ein Jahr zuvor polytope ventrikuläre Extrasystolen. Die beiden übrigen Patienten erhielten gleichzeitig mit der Zytostatikatherapie eine Strahlenbehandlung, so daß der synergistische Effekt dieser beiden Anwendungsformen zum Tragen kommt. Die Kardiotoxizität wäre also keine Indikation gegen eine Adriamycintherapie.
Somit kann anhand der eigenen Fälle die Beobachtung von BAUMGARTNER bestätigt werden, daß die Plattenepithelkarzinome unter der Adriamycin-Vincristin-Medikation keine günstigere Prognose erreichen. Es ist vielmehr festzustellen, daß bei Rezidivfällen die Tumorprogression oft beschleunigt wird und somit die Behandlung mit diesen Chemotherapeutika bei vorbehandelten Patienten sinnlos ist und zu keiner echten Lebensverlängerung führt. Wenn auch die Schmerzen bei den metastasierten Bronchialkarzinomen in der Endphase vermindert werden konnten, berechtigt dieser geringe Erfolg nicht den Einsatz der oft das Leben verkürzenden toxischen Medikation.
Die Ergebnisse von BAUMGARTNER, daß sich die Kombinationstherapie von Adriamycin-Vincristin für die Behandlung des Bronchialkarzinoms nicht eignet, ließ sich als ultima-ratio-Therapie bei vorbehandelten und progredienten Krankheitsverläufen unter Beweis stellen. Eine lebenswerte Lebensverlängerung ist mit dieser, den Patienten beeinträchtigenden Medikation, nicht erreichbar.

ZUSAMMENFASSUNG

In einer Pilotstudie sollte überprüft werden, ob bei progredienten, unbehandelten Bronchialkarzinomen mit kombinierter Adriamycin-Vincristin-Medikation noch eine lebenswerte Lebensverlängerung oder Erleichterung der Endphase erreichbar ist.
Dieser Versuch darf anhand 17 beobachteter Fälle als gescheitert angesehen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Alberto P.
Remission Rates survival and prognostic factors in combination chemotherapy for bronchogenic carcinoma
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 No 2 Mar 73

2. Alberto P.
Facteurs prognostiques dans la chimotherapie des cancers bronchiques
Schweiz. med. Wschr. 104 S. 268-271 1974

3. Arena E. et al.
Analysis of the pharmacokinetic characteristic pharmacological and chemotherapeutic aktivity of adriamycin...
Arzneim. Forsch. 21:1258-1263 1971

4. Armstrong J. G.
Vincristine symposium summery and prospectives
Cancer Chemoth. Rep. Vol 52 No 4 Jun 68

5. Bachur N. R.
Interdisciplinary session report current status of studies with Adriamycin
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 No 3 Mar 73

6. Baumgartner G. et al.
Erste Ergebnisse einer kombinierten Anwendung von Adriamycin,
Solcoseryl und VCR Wien, med. Wschr. 6/1975

7. Benjamin R. S. et al.
ADM chemotherapy efficacy, safety and pharmacologic basis of an intermittent single high dosage schedule
Cancer 33 19-27 74

8. Benjamin R. S.
Pharmacokinetics of ADM in patients with sarcomas
Cancer Chemoth. Rep. 58 271-273 74

9. Benjamin R. S. et al.
Pharmacokinetics and metabolism of ADM in man
Clin. Pharmacol. Therap. 14/73

10. Bonadonna G. et al.
Chemotherapy of lung cancer: ....
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 No 2 Mar 73

11. Bonadonna G.
Clinical evaluation of ADM, a new antitumor antibiotic
Br. Med. J. 3 1969

12. Brambille C. et al.
Combination chemotherapy with ADM in metastatic mammary carcinoma Cancer Chemoth. Rep.
Part 1 Vol 58 No 2 1974

13. Carey R. W.
A comparison of two dosage regimes for VCR
Cancer Chemoth. Rep. 27 1963

14. Cassady J. R.
Radiation-ADM interactions: preliminary clinical observations
Cancer 36 (3) 1975

15. Castle M. C. et al.
Distribution and excretion of ^{3}H-Vincristine in the rat and do
Cancer Research 36,3 1976

16. Cimo P.L. et al.
A clinical trial of ADM in the malignant lymphomas
Cancer 34,2 1974

17. Cortes E. P. et al.
ADM in advanced bronchogenic carcinoma
Cancer 34 1971

18. Cortes E. P. et al.
ADM cardiotoxicity in adults with cancer
Clin. Res. 21 1973

19. Costa G. et al.
Initial clinical studies with VCR
Cancer Chemoth. Rep. 24 1962

20. Creasey W. A.
Modifications in biochemical pathways produced by the vinca alkaloids
Cancer Chemoth. Rep. 52 No 4 1968

21. Creasey W. A.
Vinca alkaloids and colchicine
Handb. d. experim. Pharm. Heffter-Heubner 28/2

22. Creasey W. A. et al.
Clinical effects and pharmakinetics of different dosage schedules of ADM
Cancer Res. 36 1976

23. Dan K. (=Danø)
Cross restistance between vinca alkaloids and anthracyclines in Ehrlich ascites tumor in vivo
Cancer Chemoth. Rep. 56 1972

24. De Lena M. et al.
AM plus VCR compared to and combined with cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil for advanced breast cancer
Cancer 35,2 1975

25. Di Marco A. et al.
AM - a new antibiotic with antiumor activity
Cancer Chemoth. Rep. Vol 53 No 1 1969

26. Dukes M. N. G.
Meyer's side effects of drugs Vol 8 Exerpta Medica

27. Durand R. E.
AM: a possible indirect radiosensitizer of hypoxic tumor cells
Radiology 119,11 1976

28. Eagan R. T. et al.
Small cell carcinoma of the lung staging paraneoplastic syndromes treatment and survival.
Cancer 33,1 1974

29. Fajardolf et al.
Combined cardiotoxicity of ADM and radiation
Laboratory Investigation 34,1 1976

30. Fess W. et al.
Frühergebnisse einer zytostat. Zusatzbehandl. zur radiolog. Hochvolttherapie des inop. kleinzell. Bronchialkarzinoms.
Strahlentherapie 148,6 1974

31. Forth W.
Pharmakologie und Toxikologie
Bibliograph. Inst. Mannheim/Wien/Zürich 1975

32. Hackl H.
Zur histolog. Einteilung der Bronchuskarzinome
Zbl. allg. Path. Bd 113 1970

33. Haggard M. E.
VCR therapy for acute leukemia in children
Cancer Chem. Rep 52 1968

34. Hamperl H.
Lehrbuch d. allg. Path. und d. patholog. Anat.
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/New York 1975

35. Harris O. S.
The epidemiology of different hisologic types of bronchogenic carcinoma
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 1973

36. Hartwich G. et al.
Erfahrungen mit Vincristin-sulfat
Med. Welt (Stuttgart) 22 1971

37. Haskell C. M. et al.
Comparative survival in tissue culture of normal and neoplastic human cells exposed to ADM
Cancer Res. 34 1974

38. Hittelman et al.
The nature of ADM induced cytotoxicity in Chinese hamster cells as revealed by premature chromosome condensation.
Cancer Research 1975

39. Hobson R. W.
Small bowel changes associated with VCR-sulfate treatment
Cancer 34,2 1974

40. Inoguchi T. et al.
Lokale Daueranwend. v. Zytostatika b. Bronchialkarzinom und mediast. Lymphknotenmetast.
Münch. med. Wschr. 118,31 1976

41. Karger S.
Antibiotics and Chemotherapy
Verlag Basel/München

42. Kenis Y. et al.
Preliminary results of a clinical trial with intermittand doses of ADM in lung cancer
Internat. symposium on ADM Springer Verlag 1972

43. Killmann S.
Effect of cytostatic drugs on the kinetics of leukemic blast cells in man
Schweiz. med. Wschr. 104 1974

44. Korbits B. C.
Low doses of VCR for malignant disease
Cancer Chemoth. Rep. Part 1 Vol 53 No 4 1969

45. Kummer D.
Zytostatika-Sensibilitätstest solider maligner Tumore in vitro zur gezielten kombinierten operativen und chemotherap. Behandlung des Krebsleidens
Zeitschrift für Krebsforschung 1971

46. Lefrak E. A. et al.
Clinicopathologic analysis of ADM cardiotoxicity
Cancer 32 1973

47. Mattern J. et al.
Clinical correlates of in vitro effect of ADM on advanced lung cardinoma
Klin. Wschr. 54 1976

48. Maurer L. H. et al.
Combination chemotherapy and radiation therapy for small cell carcinoma of the lung
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 No 2 1973

49. Middleman E. et al.
Clinical trials with Adriamycin
Cancer 28 1971

50. Momparler R. L. et al.
Effect of ADM and DNA, RNA and protein synthesis in cell-free systems and intact cells
Cancer Research 36,3 1976

51. Nagel G. A.
Neuere Zytostatika: Bleomycin und ADM
Therapeut. Umschau 30 1973

52. O'Bryon R. M. et al.
G-phase II evaluation of ADM in human neoplasia
Cancer 32 1973

53. Pavlov A. et al.
Results of combination treatment of lung cancer patients: surgery plus radiotherapy and surgery plus chemotherapy
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 No 2 1973

54. Pouillart et al.
Une nouvelle approche pour les combinaisons chimiothé rapiaues dans la traitement des tumeurs solides
Ann. Méd. interne 124 1973

55. Price P. J. et al.
Transforming potential of the anticancer drug AM
Science 187 1975

56. Rieche K.
Chemoth. d. inop. Bronchuskarzinoms
Zschr. Erkr. Atmungsorg. 142,2 1975

57. Rieche K.
Zum derzeit. Stand d. Tumorchemoth.
Arch. Geschwulstforsch. 46,3 1976

58. Sartorelli A.C.
Antineoplastic and immunosuppressive agents part I
Med. Welt 1974

59. Seeber S. et al.
Integrale Behandlung (Chemotherapie u. Radioth.) d.
inop. Bronchialkarzinoms
Deutsch. med. Wschr. 102 1977

60. Selawry O.S.
Monochemotherapy of bronchogenic carcinoma with special
referance to cell type.

61. Selawry S. et al.
Introduction to the 1st international workshop for
therapy of lung cancer
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 No 2 1973

62. Shields T.W.
Statur report of adjuvant cancer chemoth. trials in the
treatment of bronchial carcinoma.
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 No 2 1973

63. Siering H. et al.
Erfahrungen mit der zytostat. Behandlung maligner Tumore
Zschr. innere Med. Jahrg. 31 Heft 3 1976

64. Slater L.M.
VCR neurotoxicity with hyponatremia
Cancer 23 1969

65. Slater et al.
Hyponatremia in a child with acute lymphoblastic leukemia
treated with VCR. 1969
Handbuch d. experiment. Pharmakolog. Heffter-Heubner 38/2

66. Stoloff I.L.
Suvival factors in patients with primary lung cancer
photofluorographically detected
Cancer Chemoth. Rep. Part 3 Vol 4 No 2 1973

67. Tan C. et al.
ADM an antitumor antibiotic in the treatment of
neoplastic disease
Cancer 32 1973

68. Tobin W. et al.
Neurophysiologic alterations induces by VCR
Cancer Chemoth. Rep. Vol 52 No 4 1968

69. Torelli U. et al.
The Macromolecular metabolism of ribosomal precusor
RNA as a comman target of different antitumor drugs
Europ. J. cancer Vol 8

70. Wang J. et al.
Therapeutic effect and toxicity of ADM in patients with neoplastic disease
Cancer 28 1971

71. Warnecke P. et al.
Angriffspunkte von Vinca-Alkaloiden im Protein- und Nukleinsäurestoffwechsel
Zschr. Krebsforsch. 71 1968

72. Wellhöner
Allgem. und system. Pharmakologie und Toxikologie
Springer Verlag 1976 S. 3

73. Whitelaw D. M.
Clinical experience with VCR
Cancer Chemoth. Rep. 30,13 1963

74. Zeidler D.
Das Bronchuskarzinom
Dtsch. med. Wschr. 98 1973 S. 1099-1104

Mein besonderer Dank gilt

Professor Dr. H. Schwabe

für die Überlassung des Themas
und die sorgfältige Korrektur
der Arbeit.

LEBENSLAUF

Ich bin am 7.9.1954 als Tochter des Bundesangestellten Max Böhm und seiner Ehefrau Johanna Böhm, geb. Matzkofz in Bonn - Bad Godesberg geboren.

Besuch des Elly-Heuss-Knapp-Gymnasiums in Bonn.

Abitur 1973

Immatrikulation an der
Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn
im Herbst 1973 im Fach Ernährungswissenschaften.

Frühjahr	1974	Aufnahme des Medizinstudiums.
Physikum	1976	
Staatsexamen	1980	